KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER LOKALEN ANWENDUNG VON PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN

EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER BLUTSTILLUNG BEI UROLOGISCHEN BLUTUNGEN

Karin Pilz

1965.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555205_0017

AUS DEM UROLOGISCHEN KRANKENHAUS MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. F. MAY

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER LOKALEN ANWENDUNG VON PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN

EIN BEITRAG ZUM PROBLEM DER BLUTSTILLUNG BEI UROLOGISCHEN BLUTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karin Pilz

aus Landsberg

München 1965

Dissertations-Druckerei Charlotte Schön, München 23, Belgradstr. 11, Tel. 361402

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. H. E. SACHSE
Correferent:	Professor Dr. F. MAY
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 7. 1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

INHALTSANGABE

		Seite
I.	DAS PROBLEM DER BLUTSTILLUNG IN DER UROLOGIE	5
	Hämostatika in der Urologie	5
	a) Hämostase durch Tamponade	5
	b) Intravenös verabreichte Hämostatika	6
	c) Hämostase durch Instillation	6
II.	DAS HÄMOSTATIKUM PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN (= PLV2)	7
	1. Chemie des PLV2	7
	2. Pharmakologie des PLV2	8
III.	PLV2 IN DER KLINISCHEN ANWENDUNG SPEZIELL IN DER UROLOGIE	9
	1. Arbeitshypothese	9
	2. Instillationsvorgehen	10
	3. Beobachtungen in Bezug auf die Blutstillung	11
	4. Beobachtungen hinsichtlich der PLV2-Dosierungen	25
	5. Beobachtungen in Bezug auf den Blutdruck	25
	6. Sonstige Komplikationen	34
	a) Gesichtsblässe	34
	b) Unruhegefühl und Übelkeit	34
	c) Blasenkrämpfe	35
IV.	DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	38
V.	ZUSAMMENFASSUNG	42
VI.	LITERATURANGABE	44

I. DAS PROBLEM DER BLUTSTILLUNG IN DER UROLOGIE

Stets war das Problem der Blutstillung in der Chirurgie und Urologie von grundsätzlicher Bedeutung. Jede Blutung schädigt den Kranken durch den Hämoglobin-, Eiweiß- und Flüssigkeitsverlust und schwächt so seine Widerstandskraft. Außerdem werden postoperative Thrombosen, Embolien und Lungenkomplikationen gefördert.

Es muß deshalb unser Bestreben sein, die Blutungsquelle so schnell wie möglich zu schließen und bei chirurgischen Eingriffen eine länger bestehende Blutung von vornherein zu verhindern. Zu den üblichen Blutungen, die bei einem Haut- und Gewebsschnitt entstehen, kommen in der Urologie als Besonderheit blutende Flächen, die unter Urinkontakt stehen.
Je nach der Art der Blutung und dem Gebiet, in dem die Blutung auftritt, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. So versucht man Blutungen, die sich nicht chirurgisch durch Unterbindung oder Elektrokoagulation versorgen lassen, mit Hämostatika zum Stillstand zu bringen.
Zur Verwendung gelangen:

a) allgemeine Hämostatika, Medikamente mit direktem Einfluß auf die Blutgerinnung;
b) lokale Hämostatika, die bei lokaler Anwendung in der Wunde blutstillend wirken.

HÄMOSTATIKA IN DER UROLOGIE

Die Urologie ist seit jeher mit ihren vielfachen Möglichkeiten prädestiniert in der Anwendung und Erprobung von Hämostatika. Hier ist aus anatomischen Gründen die aktive chirurgische Versorgung als sicherste blutstillende Maßnahme nicht immer ausreichend möglich. Die Secundärhämorrhagie oder Nachblutungsprophylaxe nach urologischen Eingriffen stellt trotz Anwendung zahlreicher neuer operativer Methoden immer noch ein ungelöstes Problem dar (2).
Infolge der Gefahr einer Nachblutung nach Prostatektomie und Elektroresektion bedarf es einer besonders sorgfältigen Überwachung der operierten Patienten.

An Bedeutung gewinnen Hämostatika auch dann, wenn eine Blutung bei der Cystoskopie die Diagnosestellung wegen schlechter Sichtverhältnisse verhindert.

a) Hämostase durch Tamponade

In erster Linie seien hier die diversen Tampons erwähnt, die rein mechanisch oder durch Oberflächenkoagulation eine Blutung zum Stehen bringen sollen. Für die

Tamponade gilt die Forderung, daß sie von Geweben reizlos vertragen und völlig resorbiert wird. Im SORBACEL und FIBROSPUM stehen Präparate zur Verfügung, die durch Calcium neutralisiert, völlig resorbierbar sind (3). Bei nicht völlig resorbierbarem Material, so bei OXYCELLULOSEN oder dem formalingehärteten Gelatineschwamm SPONGOSTAN besteht die Gefahr der Spätinkrustation und Steinbildung. ZISLAWSKI verwendet auch mit TOPOSTASIN-Lösung getränkte Beuteltampons (3).

b) Intravenös verabreichte Hämostatika

Hier sind zu nennen die Erprobung des Vitaminpräparates STYPTOBION mit Calcium, des SANGOSTOP (ein Pektinpräparat), des METHERGINS (= Methylergobasin), des PRESOMENS und des ADRENOXYLS (= Adrenochrommonosemicarbazon).

Die Wirkung von SANGOSTOP beruht in einer vermehrten Ausschüttung und Neubildung von Thrombocyten, Aktivierung des Thromboplastins, vermehrten Prothrombinbildung und Beschleunigung der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (1).

PRESOMEN wirkt durch eine Verfestigung der Grundsubstanz, vor allem des perikapillären Gewebes und durch Zunahme der sauren Mucopolysaccharide (21). Es findet auch lokal Anwendung als Instillationsmittel. Dabei zeigte es nicht die erwünschte Blutstillung (9). ADRENOXYL hat bei seiner Erprobung Erfolge in der Prostatachirurgie gezeigt. Seine blutstillende Komponente ist zurückzuführen auf eine Verkürzung der Blutungszeit, Erhöhung des Kapillarwandwiderstandes und Verminderung der Gefäßwanddurchlässigkeit (22).

Obwohl den oben genannten Präparaten ein gewisser Erfolg zuerkannt wird (6, 4, 7, 21), stellen sie doch noch keine endgültige Lösung dar.

c) Hämostase durch Instillation

Diese Methode wurde in der Urologie bereits von den verschiedensten Gesichtspunkten aus geprüft.
Im Jahre 1931 führte CHEVASSU heiße Spülungen der Blase zur Blutstillung nach Prostatektomie aus. Als blutstillender Faktor wurde dabei die hohe Temperatur angesehen. MICHALOWSKI und MODELSKI preisen die fortlaufende Spülung mit kalter Flüssigkeit als zuverlässig und einfach. Dadurch werden alle, sogar kleinste Blutkoagula sofort ausgeschwemmt. Es kommt überhaupt nicht zur Bildung eines Blutgerinnsels. Blutstillend wirkt hier die ziemlich niedrige Temperatur der Spülflüssigkeit (20° - 25° C Kälte bedingt eine Gefäßkonstriktion). Auch die mechanische Reizung durch den Wasserstrom übt eine vasokonstriktorische Wirkung aus (5). Von anderen Autoren, so von Heller (10) wird die Spülung mit 2,5 %iger Natriumcitricumlösung empfohlen. HENNIG lehnt diese jedoch wegen Hemmung der Thrombenbildung ab (8). Irrigationen mit heißem Borwasser wurden von

FREYER mit Erfolg ausgeführt (10). G. HEGEMANN berichtet von einer SUPRARENIN-Lösung 1 : 10000 zur Spülung einer blutenden Blase (19).
Eine ADRENALIN-Losung erzielt, auf Schleimhaut oder Wunden gebracht, eine lokale Gefäßkonstriktion. Es schließt sich aber häufig an die Gefäßkonstriktion eine Gefäßdilatation an. So besteht die Gefahr der Nachblutung (13). Auf Grund der secundären Hyperämie wurde auch das Adrenalinderivat SUPRARENIN bald wieder verlassen (1).
Als weiteres Hämostatikum fand in der Urologie bei Instillationen SECALYSAT der VEB Ysatwerke Werningerode Verwendung. G. LANGE berichtet, daß die Erprobung des Präparates bei postoperativen Blutungen keinen einheitlichen Erfolg brachte (10).

Diese Untersuchungen zeigen uns, daß trotz der Vielseitigkeit der eben genannten, bereits angewandten Methoden noch keine echte Lösung gefunden wurde.

Um dieses wesentliche Problem zu schmälern, ist es wichtig alle neuen Mittel eingehend und sorgfältig zu prüfen. Die Urologie ist infolge der ungünstigen lokalisatorischen Verhältnisse in der Blutstillung besonders auf Hämostatika angewiesen.

II. DAS HÄMOSTATIKUM PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN (= PLV2)

1. CHEMIE DES PLV2

Das von uns angewandte Pharmakum der Firma Sandoz trägt den Namen PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN (= PLV2) oder OCTAPRESSIN. Dabei handelt es sich um ein synthetisches Analog zum Hypophysenhinterlappenhormon VASOPRESSIN.

Im Rahmen der Synthese strukturverwandter Peptide des VASOPRESSINS wurde PLV2 oder OCTAPRESSIN von BOISSONAS und GUTTMANN als PHENYLALANIN-LYSIN-VASOPRESSIN dargestellt (14). In der Natur wurde dieses Polypeptid bis jetzt nicht nachgewiesen (11). die Neurohypophyse des Menschen, des Rindes, des Schafes, des Hundes, des Kaninchens und der Ratte enthält ein ARGININ^{8}-VASOPRESSIN, während sich beim Schwein ein LYSIN^{8}-VASSOPRESSIN findet. Im Gegensatz zum natürlichen LYSIN^{8}-VASOPRESSIN zeigt das OCTAPRESSIN in Stellung 2 anstatt des Tyrosinrestes einen Phenylalaninrest. Der effektive Unterschied beschränkt sich demnach lediglich auf ein Sauerstoffatom. Somit handelt es sich bei diesem Polypeptid um ein PHENYLALANIN^{2}-LYSIN^{8}-VASOPRESSIN oder anders ausgedrückt, um ein PHENYLALANIN^{2}-PHENYLALANIN^{3}-LYSIN^{8}-OXYTOCIN, das aus einem Ring von 5 Aminosäuren und einer Seitenkette von 3 Aminosäuren besteht. Der

[illegible] eine [illegible] des [illegible] und [illegible], welche damit einen [illegible] besitzt folgende schematische Strukturformel (14):

VASOPRESSIN:

Cys - Tyr - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - Cys - Pro - Lys - GlyNH_2

OCTAPRESSIN

Cys - Phe - Phe - Glu(NH_2) - Asp(NH_2) - Cys - Pro - Lys - GlyNH_2

---

2. PHARMAKOLOGIE DES PLV2

PLV2 weist nicht nur in seiner Struktur, sondern auch in seinen Eigenschaften auf das VASOPRESSIN hin. VASOPRESSIN zeichnet sich durch seine blutdrucksteigernde Wirkung aus, die durch unmittelbare Erregung der glatten Gefäßmuskulatur zustande kommt. Sie betrifft daher im Gegensatz zu ADRENALIN alle Gefäße gleichzeitig. Auch die glatte Muskulatur von Darm, Gallenblase und Urethra spricht auf VASOPRESSIN an. Außerdem sind zu nennen die diuresehemmende Komponente und die Herz- und Kreislaufschäden, die durch VASOPRESSIN hervorgerufen werden (13).

Bei den tierexperimentellen Untersuchungen (12) wurde OCTAPRESSIN (= PLV2) in den für die Prüfung der Hormone des Hypophysenhinterlappens üblichen Testverfahren standardisiert. Der dritte internationale HHL-Standard diente dabei als Vergleichsmaßstab. PLV2 erwies sich als Mittel mit beachtlicher pressorischer Wirksamkeit, bei kaum in Betracht fallenden OXYTOCIN-ähnlichen Eigenschaften und relativ schwach antidiuretischer Aktivität. Sofern gleiche Mengen internationaler pressorischer Einheiten von natürlichem LYSIN^8-VASOPRESSIN und PLV2 verabreicht wurden, ergab die Kreislaufwirkung weder qualitative noch quantitative Unterschiede (12).

Die spezifische vasokonstriktorische Wirkung wird bei PLV2 wie bei VASOPRESSIN durch direkte Beeinflussung der Gefäßmuskulatur erzielt. Deshalb ruft PLV2 im Gegensatz zu ADRENALIN und NORADRENALIN keine vegetativ-nervösen Nebenerscheinungen hervor. Bei der Infiltration verschiedener Gewebe (z. B. Rattenpfote, Abdominalhaut von Ratten oder Meerschweinchen) zeigte sich eine ausgeprägte ischämische Wirkung. ADRENALIN besitzt diese Wirkung ebenfalls. Man bedarf aber gewichtsmäßig rund 2 mal soviel ADRENALIN als PLV2 um den gleichen Effekt zu erreichen. Da das Molekulargewicht von PLV2 ca. 5-5 mal größer ist als

dasjenige von ADRENALIN, ergibt sich, daß auf molarer Basis PLV2 rund 10 mal stärker ist als ADRENALIN (12).
Als Diuresehemmer zeigte sich PLV2 - bei qualitativ ähnlicher Wirkungsweise - 2,4 mal schwächer wirksam als LYS^8-VASOPRESSIN. Diese bei der Ratte erkannte Diskrepanz zwischen pressorischer und antidiuretischer Wirksamkeit von PLV2 ist beim Menschen noch ausgeprägter als beim Versuchstier (11).

III. PLV2 IN DER KLINISCHEN ANWENDUNG SPEZIELL IN DER UROLOGIE

1. ARBEITSHYPOTHESE

Bisher erfolgte die klinische Anwendung des PLV2 anstelle von ADRENALIN zur Erzeugung von lokaler Blutleere bei Operationen in der Gynäkologie und Geburtshilfe, in der HNO-Heilkunde und als Zusatz zum Lokalanästhetikum für Infiltrations- und Leitungsanästhesie (20).

Es liegt nahe, das Hämostatikum PLV2 infolge seiner gezielten vasokonstriktorischen Wirkkomponente auch in der Urologie einer näheren Prüfung zu unterziehen.

Es soll hier über die Anwendung von PLV2 mittels Instillationen bei folgenden Indikationen berichtet werden:

A) Bei operativen Blutungen:
1. nach Elektrokoagulationen von Blasenpapillom
2. " " bei Blasen-Ca
3. " " " Prostatahypertrophie
4. " " " Prostata-Ca
5. " Lithotripsie

B) Bei Spontanblutungen:
1. bei Blasenblutungen infolge ulcus vesicae
2. " " " hämorrhagischer Cystitis und flächenhafter Tumorblutung

Die Verabreichung von PLV2 erfolgte dabei in Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung.

Unsere Beobachtungen erstreckten sich auf folgende Fragestellungen:

1. Inwieweit kann eine Blutstillung erreicht werden?

2. Welche Dosierung ist die günstigste?
   Welche Auswirkungen auf den Blutdruck und das Allgemeinbefinden des Patienten treten bei der Verabreichung von PLV2 auf?

2. INSTILLATIONSVORGEHEN

Zur Beantwortung dieser Fragestellung trafen wir folgende Versuchsanordnung:

Bei 25 von insgesamt 40 Versuchspersonen instillierten wir zu Beginn des Versuches in Abständen von jeweils 5 - 10 Min. je 50 ml physiologische Kochsalzlösung. Diese verblieb 5 bzw. 10 Min. in der Blase. Nach dieser Zeit ließen wir 50 ml aus dem Katheter herauslaufen und zählten die Erythrocyten pro cmm abgelaufener Flüssigkeit. Das Ergebnis verglichen wir mit dem Resultat nach den PLV2-Gaben in einem Kurvenverlauf. Wie oft wir mit physiologischer Kochsalzlösung vorspülten, stand in Abhängigkeit von der Intensität der Blutung. Blutete der Patient stärker, waren auch die physiologischen Kochsalzspülungen zahlreicher. Diese Anordnung trafen wir um die Blase möglichst zu säubern, in erster Linie aber um Vergleichswerte zur Messung der PLV2-Wirkung zu bekommen. Bei den Kochsalzspülungen haben wir uns die Erfahrung von Michalowski und Modelski zunutze gemacht und kalte Spülflüssigkeit verwendet. Kälte soll eine Gefäßkonstriktion bedingen (5).

Im Anschluß an die Kochsalzspülungen wurde dann PLV2 instilliert. Dabei haben wir Verdünnungen benützt von:

1 : 9 (5 ml PLV2 = 25 I. E. auf 45 ml physiologische Kochsalzlösung)
1 : 7 (6 ml PLV2 = 30 I. E. " 42 ml " ")
1 : 6 (7 ml PLV2 = 35 I. E. " 42 ml " ")
1 : 5 (9 ml PLV2 = 45 I. E. " 45 ml " ")
1 : 4 (10 ml PLV2 = 50 I. E. " 40 ml " ")

Wir verwendeten Ampullen à 1 ml, wobei 1 ml PLV2-Lösung 5 I. E. enthält. Wieviel PLV2-Gaben verabfolgt wurden, richtete sich nach der anhaltenden Intensität der Blutung und nach der erzielten Wirkung. War die Blutung stärker und makroskopisch keine sichtbare Wirkung erreichbar, wurde mehrmals PLV2 instilliert unter Berücksichtigung der Kreislaufverhältnisse des Patienten.

In einigen Fällen wurden zwischen die PLV2-Instillationen immer wieder Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung eingeschoben. Diese Anordnung trafen wir um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu erzielen.

Da nach allgemeiner Auffassung eine Blasenspülung die Fibrinbildung weitgehend verhindern soll, instillierten wir bei den restlichen 15 Patienten sofort nach einer einmaligen Kontrollspülung mit physiologischer Kochsalzlösung PLV2. Die Koch-

salzlösung diente zur Feststellung der anfänglichen Erythrocytenzahl. So konnte mit gleicher Verdünnung gearbeitet werden.

Zur Ausschaltung eines jeglichen Reizes, der zu einer Mehrblutung führen konnte, wurden nicht alle Patienten mit 50 ccm Gesamtinstillationsmenge gespült. Es mußte bei einigen Patienten die kleinere Blasenkapazität berücksichtigt werden.

Traten 1 - 2 Stunden nach Versuchsbeendigung wieder stärkere Blutungen auf, so wurde sofort noch einmal eine Kochsalzspülung durchgeführt, um die Intensität der Blutung und ihren Anstiegswert genau beurteilen zu können. In 5 dieser Fälle wurde eine weitere PLV2-Spülung ausgeführt. Der gesamte Versuchsverlauf erstreckte sich somit über 8 Stunden. Danach wurde der Patient aber weiterhin beobachtet.

Neben den 40 Patienten, die mit PLV2 behandelt wurden, spülten wir 10 Patienten nur mit physiologischer Kochsalzlösung. Diese Leerversuche dienten zu einer endgültigen Kontrolle.

3. BEOBACHTUNGEN IN BEZUG AUF DIE BLUTSTILLUNG

Nach der erzielten Wirkung teilen wir hier die Patienten in drei Hauptgruppen ein.

I. Die erste Gruppe beinhaltet 8 Patienten:
   a) 5 Patienten mit operativen Blutungen und zwar Blutungen nach Elektroresektion infolge eines Blasenpapilloms.
   b) 3 Patienten mit Spontanblutungen bei ulcus vesicae, hämorrhagischer Cystitis und flächenhafter Tumorblutung.

II. Zur zweiten Gruppe zählen 19 Patienten mit operativen Blutungen und zwar:
   a) 16 Patienten nach Blasen-Ca-Resektion, sowie
   b) 3 Patienten nach Steinzertrümmerung.

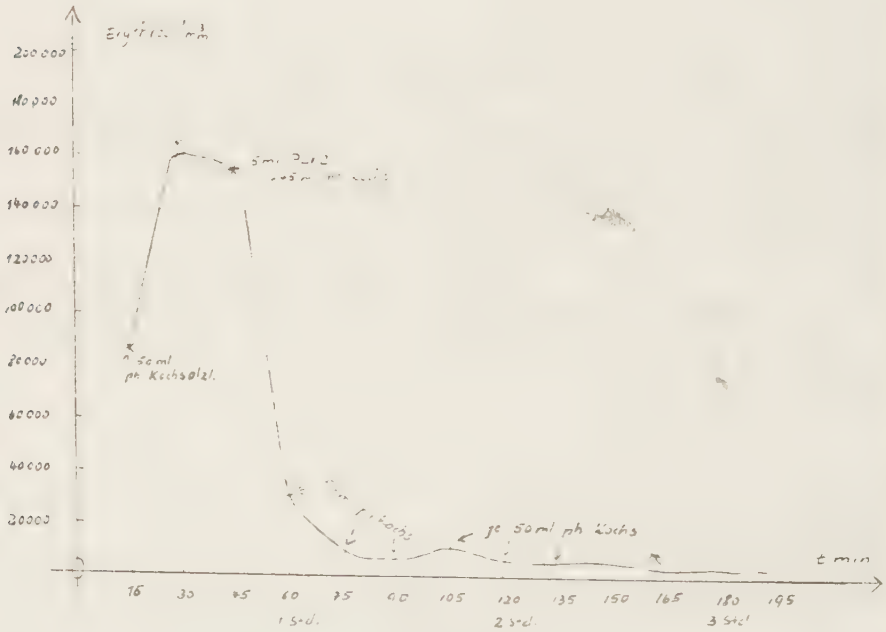
III. Zur dritten Gruppe gehören ebenfalls Patienten mit operativen Blutungen und zwar:
   13 Patienten nach Prostata-Elektroresektion.

ad Ia) Die Spülungen bei den 5 wegen Blasenpapillom koagulierten Patienten wurden 2 bis 3 Stunden nach der Operation ausgeführt. Sie zeigten bis auf eine Ausnahme guten Erfolg. Die Blutung kam in 4 Fällen sogar soweit zum Stehen, daß makroskopisch keine Hämaturie mehr zu verzeichnen war. Der vorher rot bis rötlich gefärbte Urin lief zum Schluß des Versuches hell und klar ab. Eine erneute Blutung trat auch nach Versuchsbeendigung nicht mehr auf. Die Ausgangsblutung bei diesen Patienten ist als mittelmäßig bis schwach zu bezeichnen, vor allem kam es zu keiner Koagelbildung. Letzteres trug dazu bei, daß die Wirkung bereits nach maximal 10 ml PLV2 sichtbar war.

Die Verdünnung von 1 : 3 genügte und brachte in einem Fall nach einmaliger Verabreichung den gewünschten Erfolg. Bei den übrigen 3 Patienten wurde diese Verdünnung mit derselben guten Wirkung zweimal instilliert.

Bei dem Pat. mit ungünstigem Ergebnis der Gruppe Ia handelt es sich um einen während des Versuches sehr unruhigen Kranken. Er wurde zum vierten Male wegen eines Blasenpapilloms koaguliert und litt ausserdem an einer Prostatahypertrophie. Der Patient klagte schon vor Beginn und ebenso während des Versuches über starke Blasenkrämpfe. Die Spülflüssigkeit konnte er nur kurzfristig in der Blase halten. Diese Nebenerscheinungen haben aller Wahrscheinlichkeit nach den Versuch ungünstig beeinflußt.

KURVE I: Blutung nach Blasenpapillom-Koagulation



In KURVE I ist der Spülungsverlauf eines der erstgenannten 4 Patienten dargestellt. Es wurde zunächst 3 mal mit je 50 ml physiologischer Kochsalzlösung vorgespült (in der Kurve bei 0 Min., bei 15 Min. und bei 30 Min. ersichtlich). Dann ist ein Erythrocytenanstieg (= Blutungszunahme) zwischen 15 und 30 Min. zu beobachten. Nach der darauffolgenden PLV2-Instillation bei 45 Min. sehen wir einen

Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) bis auf 20 % des Ausgangswertes innerhalb von 15 Min. Jetzt folgten noch sechs Kochsalzspülungen, wobei eine weitere Blutungsabnahme bis nahe dem Nullwert zu verzeichnen war. Die übrigen 3 günstigen Fälle verliefen ähnlich.

ad Ib) Die restlichen 3 Patienten der insgesamt 8 Patienten der ersten Gruppe zeigten Spontanblutungen.

Der Fall eines Blasenulcus verdient hier zunächst besondere Aufmerksamkeit. Die Blutung aus der Blase war vor der Behandlung sehr intensiv und hatte seit 24 Stunden vor Versuchsbeginn einen langsamen, aber steten Anstieg gezeigt. 10 Min. nach der ersten PLV2-Instillation nahm die Blutung rapide ab (Verdünnung 1 : 9), sodaß ein fast heller Urin ablief. Obwohl nun weitere Instillationen von PLV2 (in Verdünnungen von 1 : 9, 1 : 6, 1 : 5) vorgenommen wurden, war kein weiterer Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) im Urin zu verzeichnen. Die Blutung variierte in der Stärke wieder im Hinblick auf eine Zunahme. Zur gleichen Zeit traten starke Darmblähungen, Stuhldrang und ausgeprägte Gesichtsblässe auf. Die PLV2-Spülungen wurden daraufhin eingestellt. 10 Min. danach waren diese Nebenerscheinungen bis auf die Blässe verschwunden. Die Blutung nahm wieder ab und 6 Stunden nach Versuchsbeendigung lief klarer Urin ab.

Die Darmblähungen haben das zunächst gute Versuchsergebnis negativ beeinflußt, wobei die Blutung bis zu 1/6 der ursprünglichen Intensität anstieg, um dann den bereits genannten Verlauf zu nehmen.

Bei den anderen Patienten der Gruppe Ib erzielten wir mit dem Präparat ein günstiges Ergebnis. Aber auch die die beabsichtigte Cystoskopie wegen hämorrhagischer Cystitis und diffuser Tumorblutung verschoben werden. Selbst mit dem Resektionsschnitt konnte die Blase nicht freigespült werden, da immer wieder kontinuierlich Blut nachströmte und die Sicht behinderte. Daraufhin wurde in beiden Fällen ein Versuch mit PLV2 unternommen. Mit einem dünnen Glaskatheter wurde nach völliger Entleerung der Blase 4 ccm PLV2 instilliert und 2 ccm physiologische Kochsalzlösung nachgespritzt, um die gesamte Menge des PLV2 in die Blase zu bringen. Die Kontrolle nach 5 Min ergab nur noch eine geringe Blutung; nach 10 Min. stand die Blutung völlig. Die Cystoskopie konnte vorgenommen werden. Bei einem dieser 2 Patienten war mit keinem anderen Präparat vorher eine Blutstillung geglückt.

Die Beobachtungen an den Patienten der ersten Gruppe brachten folgende Resultate:

Insgesamt wurden 8 Patienten mit PLV2 instilliert, dabei zeigten:

3 Fälle ein sehr gutes Ergebnis

3 Fälle ein gutes Ergebnis

1 Fall ein ausreichendes Ergebnis
1 Fall keinen Erfolg

Unter diesen Werturteilen verstehen wir folgendes:

Ein sehr gutes Ergebnis bedeutet:
makroskopische Blutstillung auf die Dauer bei minimaler PLV2-Dosierung.

Ein gutes Ergebnis bedeutet:
makroskopische Blutstillung auf die Dauer ohne Berücksichtigung der PLV2-Dosierung.

Ein befriedigendes Ergebnis bedeutet:
keine völlige makroskopische Blutstillung, aber eine erhebliche Reduzierung der Blutung auf die Dauer.

Ein ausreichendes Ergebnis bedeutet:
keine völlige makroskopische Blutstillung, aber eine erhebliche Reduzierung, die jedoch nur 40 Min. bis maximal 2 Stunden anhielt. Nach dieser Zeit stieg die Blutung wieder an, erreichte aber nicht mehr die ursprüngliche Intensität.

Kein Erfolg bedeutet:
die Blutung nahm zwar vorübergehend ab, erreichte aber nach Versuchsbeendigung bereits wieder die anfängliche Intensität. Manchmal trat noch während des Versuches eine Verschlechterung ein.

ad II) Diese Gruppe umfaßt:

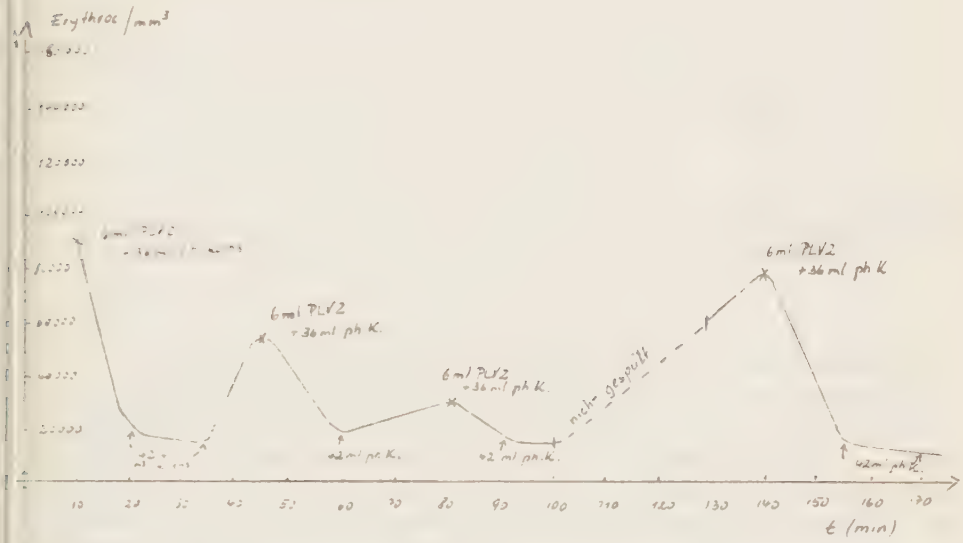
a) 16 Patienten mit Blutungen nach Blasen-Ca-Resektion.
Bei der Resektion wurden große Flächen und teils bis unter das Blasenschleimhautniveau reseziert.

b) 3 Patienten nach Lithotripsie.
Die Blutung der Patienten dieser Gruppe war in wenigen Fällen stärker, größtenteils aber genau so stark wie die Blutung der Patienten der ersten Gruppe. Bei den meisten behinderten aber Koagel und Resektionsfetzen die Spülung in erhöhtem Ausmaß.

ad IIa) Bei den 16 Fällen dieser Gruppe sah man ebenfalls sofort nach der PLV2-Gabe einen mehr oder weniger starken Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) im Urin, d.h. einen helleren Urin. Nach 20 bzw. 30 Min. war jedoch wieder ein allmählicher Anstieg zu verzeichnen. Daraufhin wurde eine zweite, dritte und vierte PLV2-Instillation, auch in stärkerer Konzen-

tration verabreicht. Wieder wurde dieselbe Beobachtung einer nur vorubergehenden Wirkung gemacht.

KURVE II: ♀ Blasen-Ca-Resektion

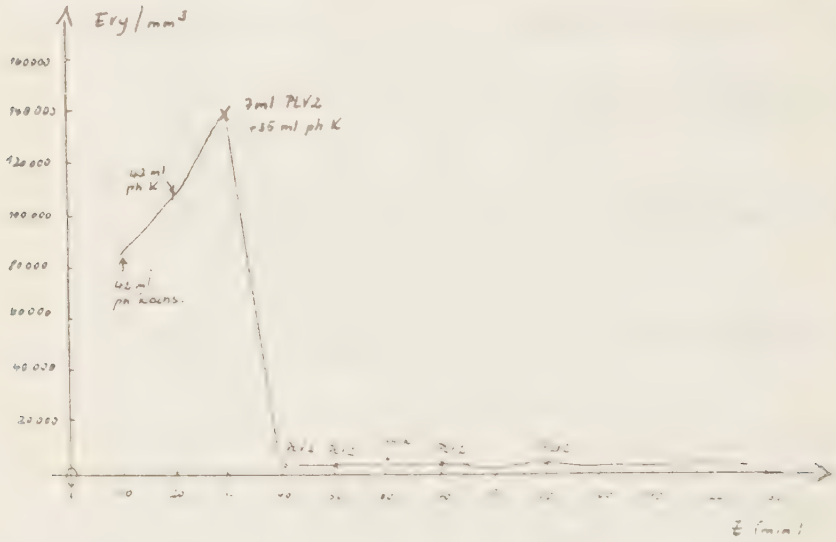


KURVE II stellt eine Erlauterung zu der vorausgegangenen Ausfuhrung dar. Sie kann als Durchschnittsfall fur jene Fälle der Gruppe IIa gewertet werden, bei denen Kochsalzzwischenspülungen gemacht wurden. Die Kreuze in der Kurve bedeuten, daß hier jeweils eine PLV2-Gabe in angegebener Konzentration verabreicht wurde. Um die Wirkung des Octapressins besser beurteilen zu können, wurde zwischen 100 und 130 Min. nicht gespült. Daraufhin sahen wir 20 Min. nach der letzten PLV2-Instillation einen erheblichen Erythrocytenanstieg (=Blutungszunahme) im Urin. Auf eine nochmalige PLV2-Spulung bei 140 Min. folgte wieder ein Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme).

Folgten die PLV2-Gaben sofort ohne Kochsalzzwischenspülungen aufeinander, so konnten die Erythrocyten noch weiter vermindert oder zumindest auf gleicher Hohe gehalten werden.

Ein Beispiel dafür ist in KURVE III aufgezeichnet:

KURVE III: ♀ Blasen-Ca-Resektion

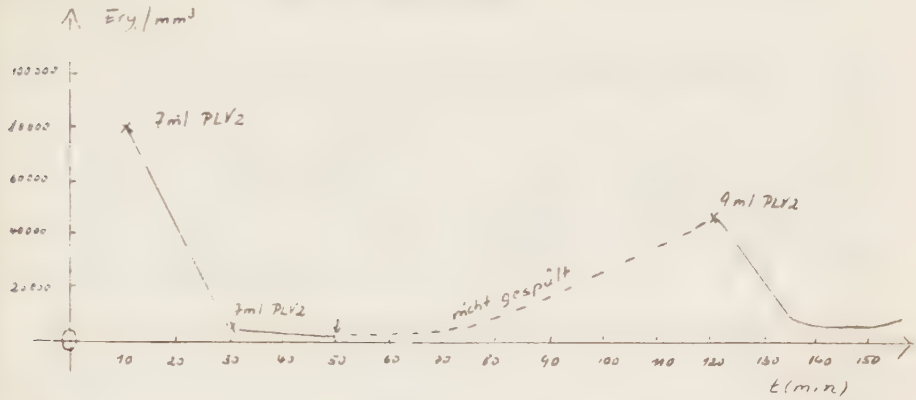


Wir sahen zwischen 30 und 40 Min. nach der ersten PLV2-Spülung einen starken Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme). Der Urin war danach nicht mehr hitlich verfärbt. Es folgten jetzt in verschiedenen Abständen 4 weitere PLV2-Spülungen. Die Kurve zeigt uns, daß die Erythrocyten jetzt rein gar nicht mehr, teils nur noch sehr geringfügig (zwischen 70 und 85 Min.) abnahmen.

Wir konnten bis auf wenige Ausnahmen beobachten, daß die auf die erste PLV2-Spülung folgende Blutungsabnahme die größte war. Folgte auf die weiteren PLV2-Spülungen abermals eine Erythrocytenabnahme im Urin, so war diese geringer.

Eine völlige makroskopische Blutstillung konnte in 2 von insgesamt 16 Fällen für die Dauer erzielt werden und in weiteren 3 Fällen für eine Zeitspanne von 30 Min. Bei den letztgenannten 3 Fällen wurde 2 Stunden nach Beendigung des ersten Versuches noch eine Instillation mit PLV2 durchgeführt. Dabei kam die Blutung zwar nicht ganz zum Stehen, aber der Urin war nur noch schwach rosa gefärbt. Auf diesem Niveau verblieb er bis völlige physiologische Blutstillung eintrat.

KURVE IV: ♀ Blutung nach Blasentumor-Resektion



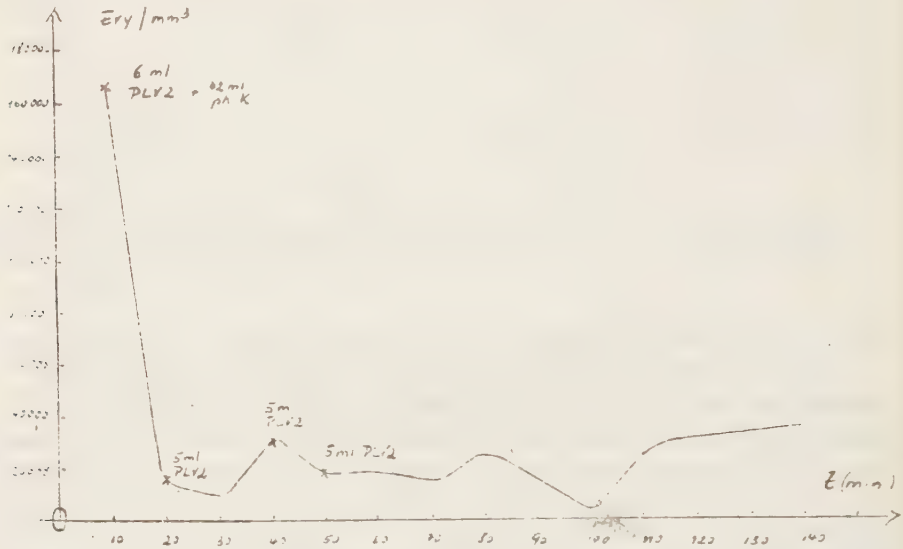
KURVE IV zeigt den Spülungsverlauf einer dieser 3 Patienten. Nach der ersten PLV2-Instillation bei 10 Min. war ein starker Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) im Urin zu beobachten. Es wurde keine Kochsalzzwischenspulung unternommen, sondern nach weiteren 20 Min., während denen die Spülflussigkeit in der Blase belassen wurde, erneut PLV2 verabreicht. Die Auswertung des Urins nach 20 Min. zeigte nochmals eine geringe Blutungsabnahme. Die Zeitspanne bis zu 120 Min. wurde nicht gespült. Die Kurve zeigt, daß wieder ein Erythrocytenanstieg (= Blutungszunahme) eintrat. Bei 120 Min. folgte noch eine PLV2-Instillation in starkerer Konzentration. Die Blutung nahm sofort wieder ab. Der Urin war jetzt nur noch schwach rosa gefarbt und zeigte auch in den darauffolgenden Stunden keine Blutungszunahme mehr.

Bei weiteren 8 Patienten konnte die Blutung nach drei bis fünf PLV2-Gaben in den oben angefuhrten Verdunnungen von 40 Min. bis maximal 2 Stunden auf dem reduzierten Niveau, bzw. in geringem Maße über dem durch das PLV2 reduzierten Niveau gehalten werden. Dann trat wieder ein erneutes Aufflackern der Blutung ein. Die restlichen 3 Patienten zeigten schon 30 Min. nach Versuchsbeendigung wieder Blutungen, die rasch die anfängliche Intensität erreichten.

ad IIb) Bei den 3 Patienten mit Blasenblutung nach Lithotripsie konnte keine makroskopische Blutstillung erreicht werden.
Wie in den übrigen Fällen war auch hier der übliche Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) sofort nach der PLV2-Gabe zu beobachten, der in geschwächtem Maße anhielt, solange die PLV2-Instillationen fortgesetzt wur-

den. 30 bis 60 Min. nach der letzten PLV2-Verabreichung nahm die Blutung wieder geringfügig an Intensität zu.

KURVE V: ♂ Blutung nach Lithotripsie



KURVE V zeigt den Spülungsverlauf von einem dieser 3 Patienten. Nach der ersten PLV2-Verabreichung war bei dem Patienten des Kurvenverlaufes V eine starke Blutungsabnahme zu beobachten; nach der letzten PLV2-Instillation trat wieder eine allmähliche Blutungszunahme (= Erythrocytenanstieg) im Urin ein.

Die beiden anderen Patienten dieser Gruppe zeigten in ihrem Kurvenverlauf keine wesentliche Abweichung.

Aus den Beobachtungen in der zweiten Gruppe resultiert folgendes Ergebnis:

Von den insgesamt 19 Patienten der zweiten Gruppe zeigten:

2 Patienten ein gutes Ergebnis
3 " " befriedigendes Ergebnis
11 " " ausreichendes Ergebnis
3 " keinen Erfolg

Als günstigste Verdünnung erwies sich in dieser Gruppe das Verhältnis 1 : 5 (9 ml PLV2 : 45 ml physiologischer Kochsalzlösung). Dabei beließen wir die Spülflüssigkeit, sofern der Patient nicht über Beschwerden klagte,

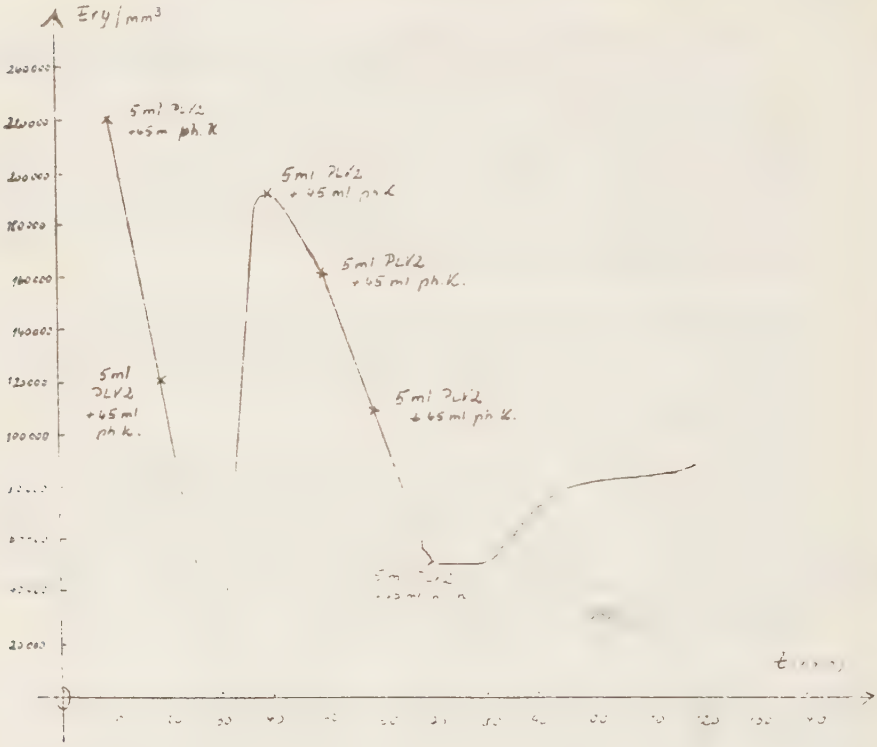
15 bis 20 Min. in der Blase. Wegen der anhaltenden Blutung wurden insgesamt maximal 36 ml PLV2 instilliert.

ad III) Zu dieser Gruppe zählen 13 Patienten, die infolge einer Blutung nach Elektroresektion der Prostata behandelt wurden. Hier beobachteten wir nicht nur die stärksten Koagelbildungen vor dem Versuch, sondern teilweise auch intensivere Blutungen als bei den Patienten der Gruppe I und II. Aus diesen Gründen mußten wir höhere PLV2-Dosierungen verabreichen. Die Verdünnung von 1 : 4 (10 ml PLV2 : 40 ml physiologischer Kochsalzlösung) wurde bis zu 4 mal hintereinander instilliert. Dabei sahen wir, daß stärkere Konzentrationen keinen größeren Erfolg erzielten.

Die Patienten dieser Gruppe zeigten ebenfalls unmittelbar nach der PLV2-Gabe ein mehr oder weniger starkes Absinken der Erythrocyten im Urin. Die Besserung war aber nur von ganz kurzer Dauer. 20 Min. post PLV2-Instillationem stieg die Blutung wieder an.

Bei den 7 Patienten, die einer großflächigeren Erstresektion infolge einer Hypertrophie unterzogen worden waren, erreichte die Blutung in 3 Fällen nach Versuchsbeendigung wieder die alte Intensität. Bei den weiteren 4 Fällen blieb die Blutung ungefähr auf 1/2 bis 2/3 der ursprünglichen Intensität stehen.

KURVE VI: Blutung nach Prostata-Elektroresektion (Prostatahypertrophie)



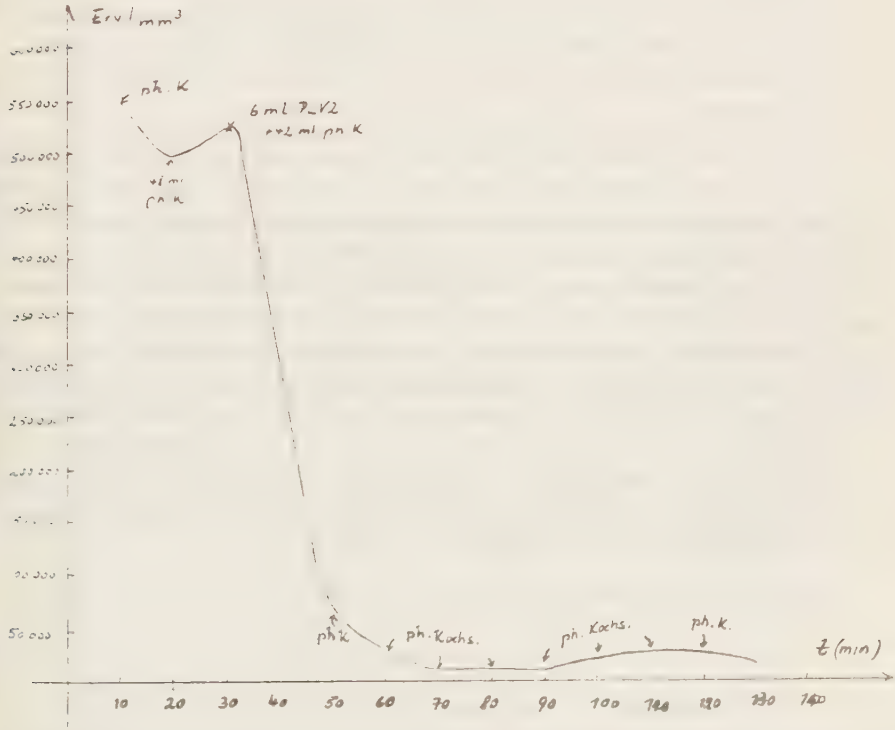
KURVE VI zeigt den Versuchsverlauf eines dieser 7 Patienten. Wir sahen auch hier unmittelbar nach der ersten PLV2-Verabreichung (bei 10 Min.) einen Erythrocytenabfall, der nach der zweiten PLV2-Instillation anhielt und bis zur makroskopischen Blutstillung führte (bei 30 Min.).
Die anschließende Kochsalzspülung (bei 30 Min.) hatte wieder einen Erythrocytenanstieg zur Folge. Daraufhin unternahmen wir 4 weitere PLV2-Instillationen, die wiederum einen Erythrocytenabfall nach sich zogen. Bereits 10 Min. nach der letzten PLV2-Instillation (bei 80 Min.) stieg die Blutung wieder allmählich an.
Die übrigen 6 Patienten zeigten neben unbedeutenden Abweichungen einen ähnlichen Verlauf.

3 Patienten dieser Gruppe, bei denen eine kleinflächigere Nachresektion unternommen worden war, zeigten einen günstigeren Spülungsverlauf. Hier konnte beobachtet werden, daß die bis auf 1/4 des Ausgangswertes reduzierte Blutung wenig-

stens 1 Stunde andauerte. Danach war wieder ein erneutes, aber kaum merkliches Ansteigen der Hämaturie zu sehen. Die ursprüngliche Intensität wurde dabei nicht erreicht. Allerdings können wir nicht beurteilen, inwieweit zu dieser Zeit die Blutung auch ohne Spülung zum Stillstand gekommen wäre.

Einer dieser 3 Patienten wurde nicht wie die anderen beiden 2 Stunden nach der Elektroresektion, sondern erst einen Tag nach dem operativen Eingriff instilliert. Zu Beginn des Versuches war der Urin noch kräftig rot gefärbt. Nach der Instillation lief nur noch ein kaum merklich rosa gefärbter Urin ab, der sich auch weiterhin nicht mehr in negativer Hinsicht veränderte.

KURVE VII: Blutung nach Prostata-Resektion (Prostatahypertrophie)



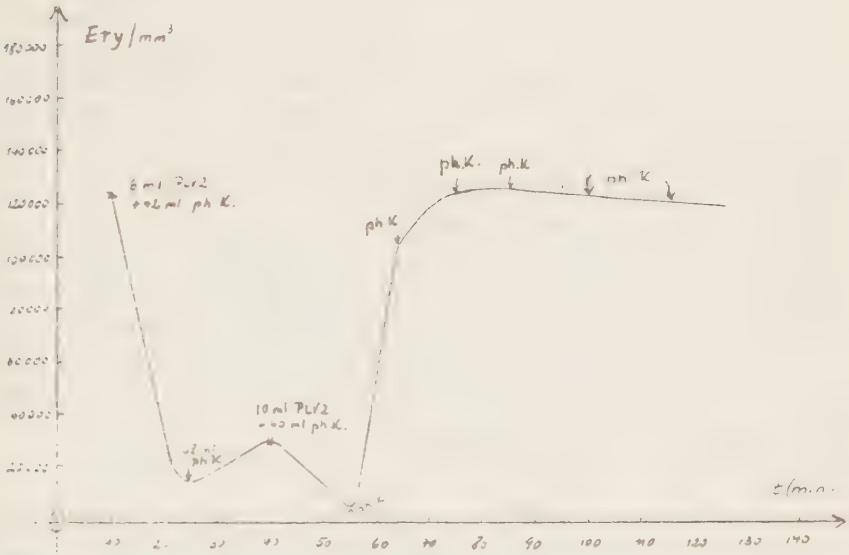
KURVE VII zeigt den Spülungsverlauf bei diesem Patienten. Sofort nach der ersten PLV2-Instillation (bei 30 Min.) nach vorangegangener Kochsalzspülung war ein starker Erythrocytenabfall zu sehen. Der reduzierte Blutungsstand blieb auch während den folgenden Kochsalzspülungen aufrecht erhalten.

Von den 7 erstgenannten Patienten wurden 2 Patienten ebenfalls erst einen Tag nach der Resektion instilliert. Dabei konnte der eben geschilderte Erfolg nicht erzielt werden. Der Grund ist wohl in erster Linie darin zu suchen, daß diese beiden Patienten eine großflächigere Erstresektion durchgemacht hatten und starke Koagelbildungen aufwiesen. Der im Kurvenverlauf VII besprochene Patient war nur einer kleinflächigeren Nachresektion unterzogen worden.

Einen schlechten Verlauf zeigten 3 Patienten, die wegen eines Prostata-Ca reseziert worden waren. Hier kam es in 2 Fällen noch während des Versuches zu einer stärkeren Blutung als zu Beginn, sodaß nach Versuchsbeendigung eher eine Verschlechterung zu verzeichnen war. Der dritte Patient reagierte zwar momentan mit einer stärkeren Blutungsabnahme, zeigte aber 30 Min. nach Versuchsbeendigung wieder die gleiche Intensität der Blutung wie zu Beginn des Versuches. Die Koagelbildung war hier besonders ausgeprägt. Die Blutung selbst war bei den Ca-Patienten am stärksten. Diese Tatsache ist wohl mit der im urologischen Schrifttum erwähnten Hypofibrinogenämie und Fibrinolyse beim Prostata-Ca in Zusammenhang zu bringen.

- Die Vorsteherdrüse bildet ein proteolytisches Enzym, welches das Ejakulat in flüssigem Zustand erhält. Bei metastasierendem Prostatakrebs soll dieses in das Blut übermäßig sezernierte Enzym sogar schwere und häufig auch tödliche Blutungen hervorrufen (15). Das fibrinolytische Prostataferment ruft nicht nur Fibrinolyse und Fibrinogenolyse hervor, sondern hat auch allgemeinere proteolytische Wirkung. Es setzt das Niveau der Faktoren des Prothrombinkomplexes des Prothrombins, der Faktoren V und VII herab. Außerdem ist eine Abnahme des antihämophilen Globulins zu verzeichnen (15). Hinzu kommt noch, daß die physiologische Blutstillung beim Prostatiker infolge Einschränkung der Gefäßkontraktion durch arteriosklerotische Prozesse meist schon verzögert ist (16). Diesem letztgenannten Faktor kommt in unserem Falle ganz besondere Bedeutung zu, da PLV2 seine Wirkung unmittelbar auf die Gefäßmuskulatur erstreckt.

KURVE VIII: Blutung nach Prostata-Ca-Resektion



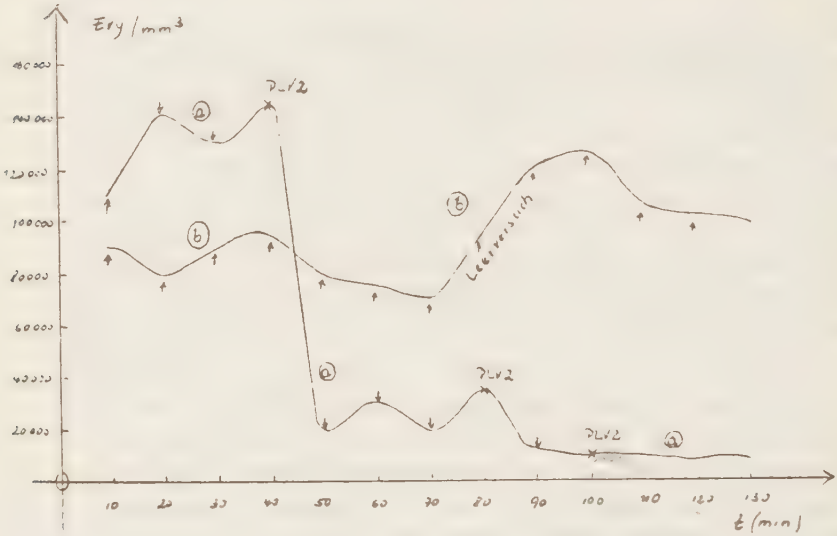
KURVE VIII zeigt den Versuchsverlauf bei einem Prostata-Ca-Patienten. Wir sahen unmittelbar nach der ersten PLV2-Instillation (Verdünnung 1 : 7) bei 10 Min. einen Erythrocytenabfall, der 15 Min. anhielt. Nach einer weiteren PLV2-Instillation (Verdünnung 1 : 4) bei 40 Min. war ein Erythrocytenabfall geringeren Ausmaßes zu beobachten, der ebenfalls 15 Min. andauerte. Daraufhin folgte bei 55 Min. ein steiler Erythrocytenanstieg im Urin. Es wurde jetzt wieder die anfängliche Blutungsstärke erreicht. In den folgenden 3 Stunden variierte die Blutung um den Ausgangswert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die insgesamt 13 Patienten der dritten Gruppe folgende Ergebnisse zeigten:
3 Patienten ein befriedigendes bis ausreichendes Ergebnis,
4 Patienten ein gerade noch ausreichendes Ergebnis,
6 Patienten keinen Erfolg.

Unter gleichen Bedingungen nur mit physiologischer Kochsalzlösung führten wir 10 Leerversuche aus. Die Auswertungen dieser 10 Versuche bestätigen, daß der hämostyptische Erfolg nach den PLV2-Instillationen nicht durch das Verdünnungsmittel hervorgerufen wurde. Die Kurvenverläufe der Leerversuche zeigten, daß die Blutung ständig kaum bemerkenswert um den Ausgangspunkt variierte. Sie ist eher

im Hinblick auf eine Zunahme, als auf eine Abnahme zu beurteilen. Die gleiche Aussage machen die vor und zwischen die PLV2-Instillationen eingeschobenen Kochsalzspülungen.

KURVE IX: ↑ = Verabreichung von 50 ml physiologischer Kochsalzlösung



Die beiden Kurven der Kurvenzusammenstellung IX zeigen den durchschnittlichen Blutungsverlauf:

a) bei einer PLV2-Instillation nach 4 vorausgegangenen Kochsalzspülungen und
b) bei einem Leerversuch, wo nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wurde.

Wir sehen, daß die Blutung in ihrer Intensität immer schwach um den Ausgangspunkt variiert, sowohl im Leerversuch (Kurve b) als auch im Anfangsteil der Kurve a), wo nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wurde. Bei Zugabe von PLV2 (Kurve a) bei 40 Min.) kam es zu einer Hämostase, die natürlich in den verschiedenen Fällen mehr oder weniger stark ausgeprägt war.

Diese Beobachtungen und Vergleiche zeigen uns, daß die physiologische Kochsalzlösung nach ihrer Verabreichung keinen hämostatischen Effekt, sondern nur eine gleichbleibende Blutungsstärke erreichen konnte.

Als Gesamtergebnis können wir für alle drei Gruppen zusam-

men folgende Tabelle aufstellen:

sehr gutes Ergebnis	3 Patienten	
gutes Ergebnis	5 "	3
befriedigendes Ergebnis	6 "	:
ausreichendes Ergebnis	16 "	1
keinen Erfolg	10 "	

Die Hauptanzahl der Patienten präsentierte somit ein ausreichendes Ergebnis (= 40 % = 16 Patienten von insgesamt 40 mit PLV2 behandelten Patienten). Fassen wir die ausreichenden bis sehr guten Ergebnisse zusammen, so stellen diese Patienten zusammen 3/4 aller behandelten Fälle dar. Diesen Patienten gegenüber stehen jene 10 Fälle, die gar keinen Erfolg bei der Behandlung mit PLV2 zeigten.

4. BEOBACHTUNGEN HINSICHTLICH DER PLV2-DOSIERUNGEN

Das Höchstmaß, was an PLV2 instilliert wurde, waren 7 Gaben in den bereits genannten Verdünnungen und Zeitabschnitten. Welche Verdünnungsfolge wir dabei einhielten, hatte keine Auswirkung auf das Endergebnis. Da wir unter gleichen Bedingungen mit der Verdünnung von 1 : 9 dasselbe Resultat erzielen konnten wie mit der Verdünnung von 1 : 4, halten wir die Verdünnung von 1 : 9 für angebracht (= 5 ml PLV2 : 45 ml physiologischer Kochsalzlösung). Stärkere Verdünnungen als 1 : 9 ließen keine genügende oder gar keine Hämostase mehr erkennen.
Wir sahen, daß einer zweimaligen Verabreichung von PLV2 der relativ beste Effekt zukam. Hierbei erzielten wir bei insgesamt 9 Patienten, die einer zweimaligen PLV2-Instillation unterzogen worden waren: 4 gute Ergebnisse, 4 ausreichende Ergebnisse und einmal keinen Erfolg.
Die Spülflüssigkeit soll dabei 10 Min. in der Blase belassen werden.

5. BEOBACHTUNGEN IN BEZUG AUF DEN BLUTDRUCK

Der Blutdruck wurde vor der Instillation und während der Instillation alle 5 bis 10 Min. gemessen. Dabei konnten wir feststellen, daß die Schwankungsbreite individuell variierte und bis zu 40 mm Hg umfaßte. Wir teilen deshalb die Patienten nach der Größe der Blutdruckschwankung in drei Gruppen ein.

I. In die erste Gruppe reihen wir die Patienten ein, die einen systolischen Blutdruckanstieg bis zu 10 mm Hg aufwiesen. Die Kreislaufverhältnisse dieser Gruppe seien mit "Kreislaufstabilität ersten Grades" bezeich-

net. Darunter fallen 27 der insgesamt 40 Patienten der Versuchsreihe.

II. In die zweite Gruppe ordnen wir weitere 11 Patienten ein. Sie zeigten eine systolische Blutdruckerhöhung bis zu 20 mm Hg. Wir sprechen bei ihnen von einer "Kreislaufstabilität zweiten Grades".

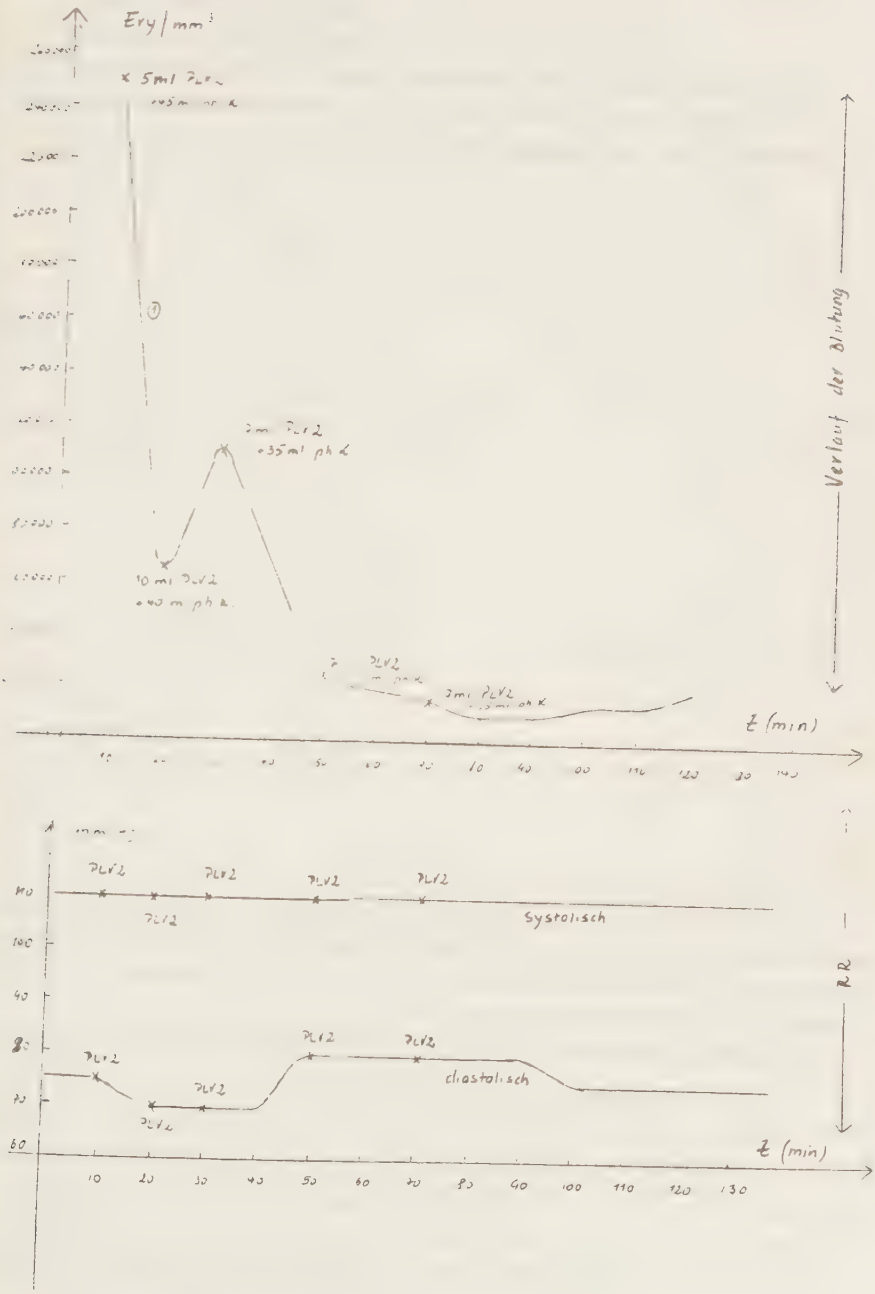
III. Die dritte Gruppe umfaßt die restlichen 2 Patienten mit einer systolischen Blutdruckerhöhung bis zu 40 mm Hg. Sie sind also ausgesprochen "kreislauflabil".

Großere Blutdruckerhöhungen waren nicht zu verzeichnen.

ad Ia) 8 der insgesamt 27 Patienten der ersten Gruppe zeigten keinerlei Reaktion des systolischen Blutdruckwertes, obwohl maximal 32 ml PLV2, aufgeteilt in mehreren Verabreichungen, gegeben wurde. In einem Falle waren dabei sämtliche Verdünnungen vertreten. Instilliert wurde hierbei ohne Kochsalzzwischenspülung. Es zeigte sich jedoch in 2 dieser 8 Fälle eine diastolische Erhöhung bis zu 10 mm Hg. Wir konnten allgemein beobachten, daß der diastolische Wert nicht immer konform ging mit dem systolischen Blutdruckwert.

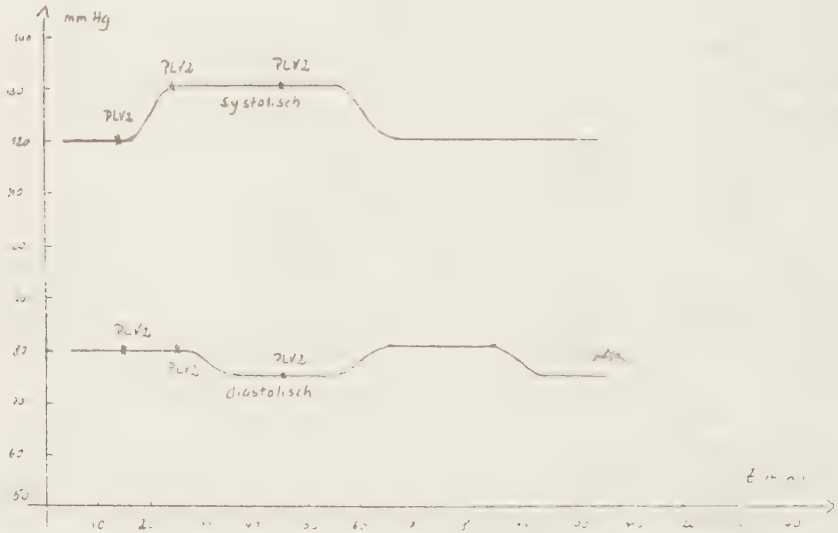
Die Kurve 2 der Kurvenaufstellung X gibt Auskunft über den Verlauf des Blutdruckes einer dieser Patienten während des Versuches.
In Kurve 1 sehen wir die Reaktion der Blutung auf die PLV2-Verabreichung. An den Verabreichungspunkten von PLV2 (= durch ein Kreuz gekennzeichnet) sind die entsprechenden Verdünnungsverhältnisse angegeben.
Kurve 2 zeigt wie sich zum gleichen Zeitpunkt der Blutdruck verhielt.
Wir sehen, daß der systolische Wert während des ganzen Versuches gleich blieb. Der diastolische Wert fiel anfangs um 5 mm Hg, stieg dann aber wieder um 10 mm Hg. Der systolische Wert reagierte in keiner Weise, obwohl 5 mal in verhältnismäßig kurzen Abständen PLV2 verabreicht wurde und sogar eine Verdünnung von 1 : 4 gegeben wurde.
Die Blutung reagierte, wie aus Kurve 1 ersichtlich ist, auf die PLV2-Verabreichung mit einer Abnahme.

KURVE X


Ery/mm³
Verlauf der Blutung
t (min)
Systolisch
diastolisch
RR
t (min)

[illegible] Ib) Die restlichen 19 Patienten der ersten Gruppe variierten in ihrem systolischen Bereich bis zu 10 mm Hg. 2 dieser Patienten zeigten eine Blutdrucksenkung. Die diastolischen Werte bewegten sich bis auf eine Ausnahme in derselben Schwankungsbreite mit 3 Senkungen und 16 Erhöhungen. Der Ausnahmefall differierte diastolisch 20 mm Hg um den Ausgangswert.

KURVE XI



KURVE XI zeigt den Blutdruckverlauf eines dieser Patienten der Gruppe Ib. Wir sehen, daß der Blutdruck im systolischen Bereich nach der ersten PLV2-Verabreichung um 10 mm Hg stieg. Nach der zweiten PLV2-Verabreichung fiel er im diastolischen Bereich um 5 mm Hg. Bei Beendigung des Versuches war wieder in beiden Bereichen der Ausgangswert erzielt.
Bei den übrigen 18 Patienten beobachteten wir einen ähnlichen Blutdruckverlauf.

Von den 27 Patienten der ersten Gruppe zeigten somit 8 Patienten gar keine, die restlichen 19 Patienten eine geringfügige, aber nicht in Betracht fallende Blutdruckreaktion.

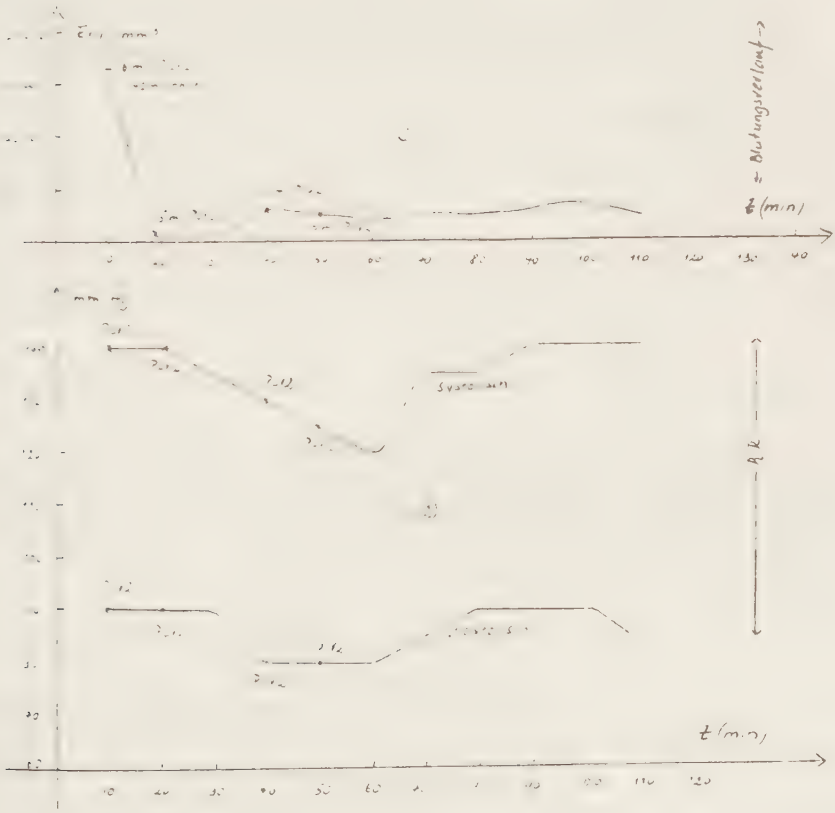
[illegible] II) Unter den 11 kreislaufstabilen Patienten zweiten Grades beobachten wir zum Ausgangswert Differenzen bis zu 20 mm Hg in beiden Blutdruckbereichen. Dabei regi-

strierten wir systolisch 7 Erhöhungen und 4 Senkungen. Der diastolische Blutdruck bewegte sich bis auf 2 Ausnahmen, jeweils in gleicher Richtung. Bei diesen beiden Ausnahmen, bei denen der systolische Druck eine negative Schwankung um 15 mm Hg zum Ausgangswert zeigte, fand man beim diastolischen Druck keine Reaktion.

Es fiel auf, daß, sobald der systolische Wert über 10 mm Hg abfiel auch die Erythrocytenzahl im Urin wieder mehr oder weniger anstieg.

Somit ist auch die Blutdruckreaktion der 11 Patienten der zweiten Gruppe in keiner Weise besonders auffällig.

KURVE XII



Die Kurvenaufstellung XII stellt eine Erläuterung zu der oben gemachten Beobachtung dar.

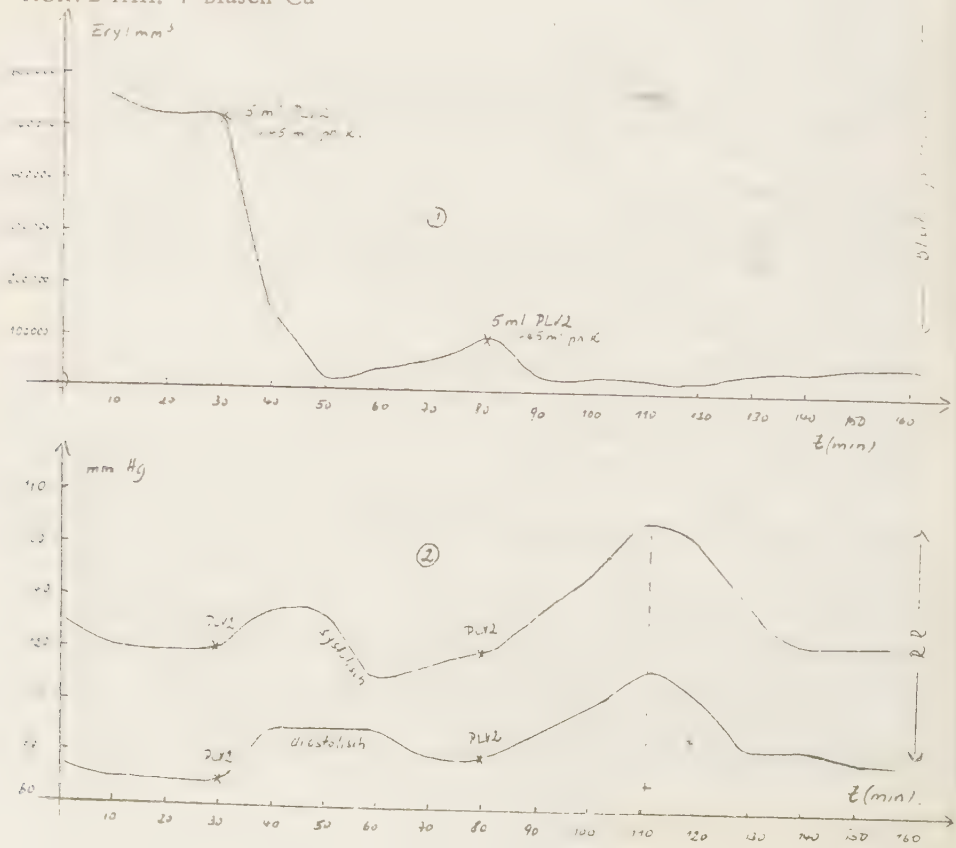
Kurve 1 zeigt dabei den Blutungsverlauf während des Versuches,

Kurve 2 das Verhalten des Blutdrucks zur gleichen Zeit.

Wir sehen aus Kurve 2, daß nach der zweiten PLV2-Verabreichung (Verdünnung 1 : 7, 1 : 9) der systolische Wert allmählich um 20 mm Hg zum Ausgangswert fiel. Der diastolische Wert fiel ebenfalls 10 Min. nach der zweiten PLV2-Gabe, aber nur um 10 mm Hg. Beide Werte, sowohl der diastolische, als auch der systolische stiegen nach der letzten PLV2-Gabe (bei 50 Min.) wieder bis zum Ausgangswert an.

ad III) Zu den kreislauflabilen Patienten zählen von den insgesamt 40 Versuchspersonen 2 Patienten. Sie wiesen eine systolische Erhöhung um 40 mm Hg auf. Der diastolische Wert bewegte sich ebenfalls in die positive Richtung und zeigte bei einem Patienten seinen Hochststand bei 40 mm Hg über dem Ausgangswert, bei dem anderen Patienten bei 30 mm Hg über dem Ausgangswert.

KURVE XIII: ♀ Blasen-Ca



Kurve 1 der Kurvenaufstellung XIII zeigt den Blutungsverlauf während und nach der Instillation von PLV2.
Kurve 2 die Reaktion des Blutdrucks zur gleichen Zeit.
Nach der zweiten PLV2-Instillation mit der Verdünnung 1 : 9 (5 ml PLV2) bei 80 Min. war innerhalb der folgenden 30 Min. ein Blutdruckanstieg sowohl im systolischen, als auch im diastolischen Bereich von 40 mm Hg über dem Ausgangswert zu sehen. Diese Änderung trat ein, obwohl während dieser Zeit kein PLV2 mehr verabreicht wurde und zwischen erster und zweiter PLV2-Gabe 4 Kochsalzspülungen gemacht wurden. Zu dem dieser Hochpunkt bei 110 Min. erreicht war und kein PLV2 mehr instilliert worden war, fiel der Blutdruck in beiden Bereichen in den folgenden 30 Min. wieder bis zum Ausgangswert.

Beide Patienten der dritten Gruppe waren an Blasen-Ca erkrankt. Den Blutdruckausgangswerten nach wies keiner eine Hypertonie auf.
Diese Patienten zeichneten sich auch sonst durch eine gewisse vegetative bzw. Kreislauflabilität aus. Bei dem einen Patienten war der hohe Anstieg bereits nach einer Dosierung von 10 ml PLV2, aufgeteilt in 2 Gaben zu je 5 ml (Verdünnung 1 : 9), zu verzeichnen (siehe Kurve XIV). Der andere Patient reagierte erst nach einer Verabreichung von insgesamt 35 ml PLV2 mit einer Blutdruckerhöhung. Jedoch war dann zur Zeit des Blutdruckhochstandes ein zumindest momentan guter Erfolg in der Blutstillung erreicht, der bei einem Patienten sofort rapid nachließ, als der Blutdruck fiel. Der Blutdruckanstieg hielt bei diesen Patienten noch maximal 40 Min. nach der letzten PLV2-Instillation an. Zu dieser Zeit war aber auch in verschiedenen anderen Fällen wieder eine Intensivierung der Blutung zu verzeichnen.

Von einem dieser beiden Patienten soll kurz der Versuchsverlauf wiedergegeben werden:

Br. 58 Jahre (weibl.) Blasen-Ca. Seit 7 Mon. Hämaturie.

Operationsbericht: Es handelt sich um einen ausgedehnten flächenhaften an der Oberfläche von zahlreichen Nekrosen bedeckten, papillomatösen Tumor, der beidseits in den Sphincterbereich zieht. Nach der Resektion bleiben Tumorreste zurück.

Versuchsverlauf: 4 Stunden nach der Operation (Elektroresektion) wurde der Versuch ausgeführt.

Nach einer Vorspülung mit physiologischer Kochsalzlösung wurden sofort 5 ml PLV2-Gaben in Verdünnungen von 1 : 9, 1 : 9, 1 : 4, 1 : 4, 1 : 4 verabreicht.
Nach der ersten PLV2-Instillation stieg, wie in der Kurve 1 der Kurvenaufstellung XIV zwischen 10 und 20 Min. zu sehen ist, die Erythrocytenzahl an. Erst nach der zweiten PLV2-Verabreichung wurde ein Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) erzielt, der dann trotz stärkerer PLV2-Konzentration immer

geringer wurde. Im ablaufenden Urin kamen immer wieder Gewebsfetzen mit. Die Farbe des Urins wechselte von rot nach rosa bis fast klar. 35 Min. nach der letzten PLV2-Instillation lief noch immer ein kaum merklich rosa gefärbter Urin ab. Nach weiteren 5 Min. war bereits wieder ein Ansteigen der Erythrocyten, d.h. eine Blutungszunahme im Urin zu verzeichnen (Kurve 1 bei 50 Min.). Zu diesem Zeitpunkt wurde die Spülung unterbrochen und erst wieder nach weiteren 30 Min. eine neue Kontrollspülung mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt. Die Blutung war bereits wieder bis auf 2/3 des Blutungsausgangswertes angestiegen.

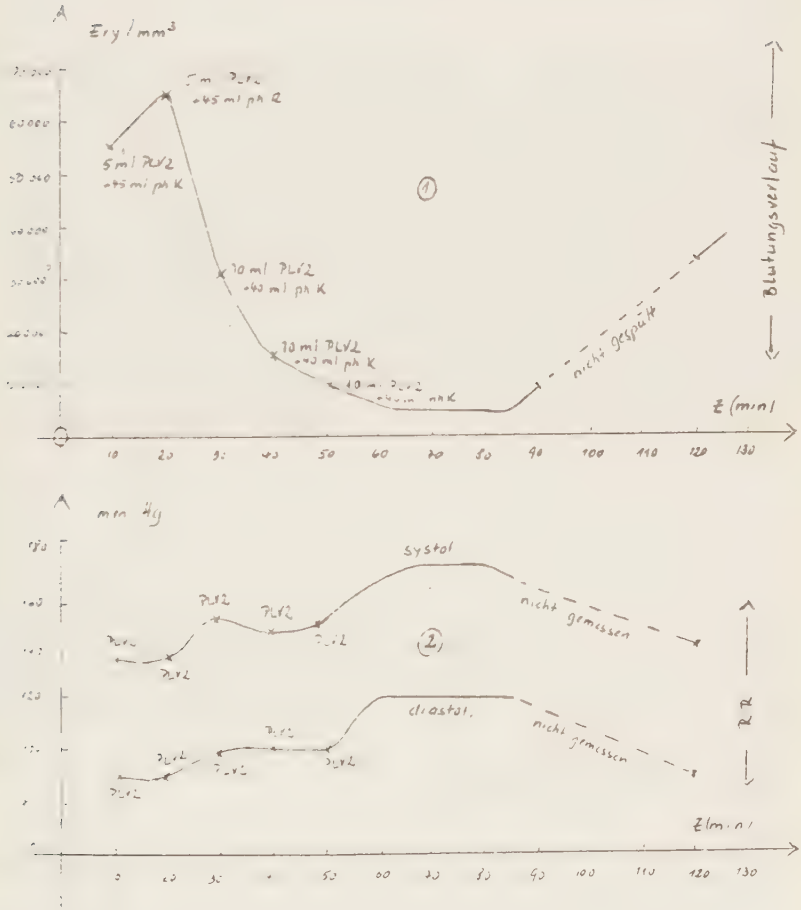
Die Blutdruckkurve 2 zeigt uns, daß der Blutdruck erst nach der zweiten PLV2-Verabreichung (bei 20 Min.) anstieg, ebenso wie die Erythrocyten erst nach dieser Verabreichung vermindert wurden. 20 Min. nach der letzten PLV2-Dosierung (bei 70 Min.) hatte der Blutdruck sowohl im systolischen, als auch im diastolischen Bereich seinen Höhepunkt erreicht (systolisch 35 mm Hg, diastolisch 30 mm Hg über dem Ausgangswert). Dieser Wert wurde weitere 15 Min. beibehalten. Dann setzte wieder ein Absinken des Blutdrucks in beiden Bereichen bis zum Ausgangswert ein. Mit dem Blutdruckabfall war sofort ein Erythrocytenanstieg (= Blutungszunahme) zu sehen (Kurve 1 bei 85 Min.). Je höher der Blutdruck stieg, um so unruhiger wurde die Patientin und um so ausgeprägtere Gesichtsblässe zeigte sie. Eine Stunde nach der letzten PLV2-Instillation war der Normalzustand wieder erreicht.

Die Beobachtungen in Bezug auf den Blutdruck zeigen uns, daß 27 von den insgesamt 40 Patienten nicht nennenswert, 11 Patienten in geringfügigem Maße und nur 2 Patienten mit einer stärkeren Blutdruckerhöhung reagierten, die aber keine beängstigenden Formen annahm. Keiner dieser beiden letztgenannten Patienten hatte eine Hypertonie.

Patienten mit einem Blutdruck über 200 mm Hg standen uns in der Versuchsreihe nicht zur Verfügung. Die leichteren Hypertoniefälle sind in Bezug auf ihre Blutdruckreaktion unter die Kreislaufstabilen ersten und zweiten Grades einzureihen.

Der Blutdruck stellt damit keine Kontraindikation für PLV2 dar.

KURVE XIV: Blutung nach Blasen-Ca-Resektion



6. SONSTIGE KOMPLIKATIONEN

Während der Instillation von PLV2 wurden folgende Nebenerscheinungen beobachtet:

a) Gesichtsblässe,
b) Unruhegefühl und Übelsein,
c) Blasenkrämpfe

ad a) Die Gesichtsblässe wurde bei 2/3 aller behandelten Patienten bemerkt und war bei den weiblichen Patienten stärker ausgeprägt als bei den männlichen. Dabei fiel eine Patientin ganz besonders auf. Der Versuchsverlauf bei ihr soll hier kurz geschildert werden.

Die Patientin wurde wegen einer Blasenblutung infolge eines Ulcus vesicae behandelt. Bereits nach den ersten beiden Instillationen von insgesamt 10 ml PLV2 (in der Verdünnung von 1 : 9) traten starke Blässe der Wangen und Lippen auf, die sich nach den weiteren 4 Dosierungen (Verdünnung von 1 : 4, 1 : 5, 1 : 5, 1 : 6) noch intensivierten. Erst 40 Min. nach der letzten PLV2-Instillation wich die Blässe wieder einer normalen Farbe. Dieselbe Patientin klagte auch über Darmblähungen (Kurvenverlauf Nr. X). Der Blutdruck zeigte in seinem systolischen Verlauf keine Schwankung, wohl aber im diastolischen Bereich eine Änderung um +20 mm Hg.

Diese Patientin und einige weitere Patienten zeigten, daß Blutdruckanstieg und Blässe nicht konform gingen. Ebenso ist keine Abhängigkeit der Blässe vom Erfolgsergebnis ersichtlich. So beobachteten wir Patienten, die Gesichtsblässe aufwiesen, aber nur ein mäßiges oder gar schlechtes Versuchsergebnis zeigten. Dieser Umstand der Gesichtsblässe läßt uns darauf schließen, daß die vasokonstriktorische Wirkung des Octapressins weniger lokalisiert bleibt.

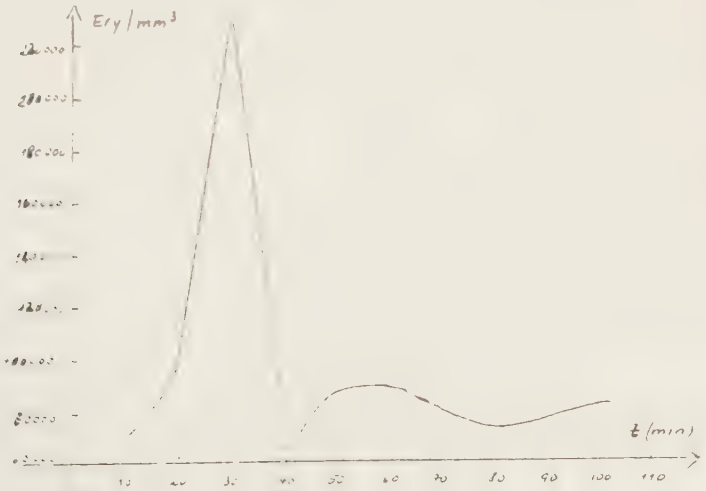
Die Gesichtsblässe kann nicht als bedrohliches Symptom gewertet werden.

ad b) Als weitere Nebenerscheinungen traten auf Unruhegefühl und Übelkeit.
Während über das Unruhegefühl nur die kreislauflabilen Patienten, d.h. die Patienten der Blutdruckgruppe III klagten, konnten wir ein leichtes Übelkeitsgefühl auch bei 3 anderen Patienten beobachten. Diese Patienten hatten mehr als 3 PLV2-Dosierungen erhalten. Die Patienten selbst bezeichneten das Übelkeitsgefühl als "wenig bemerkenswert".
Das Unruhegefühl steigerte sich bei einer Patientin für kurze Zeit bis zum Angstgefühl. Es handelte sich hierbei um eine an Blasen-Ca erkrankte 58-

jährige Patientin, die seit 7 Monaten eine Hämaturie aufwies. Sie zeigte während des Versuches einen systolischen Blutdruckanstieg von 35 mm Hg. Als der Blutdruck wieder fiel, schwand auch das Unruhegefühl. Bei allen übrigen Patienten konnten wir dieses vorübergehende Unruhegefühl nicht beobachten. Es trat also nur in Verbindung mit einem größeren Blutdruckanstieg auf. 40 Min. nach Versuchsbeendigung waren allgemein sowohl das Unruhegefühl als auch die Übelkeit wieder abgeklungen.

zu c) Wiederholt wurden bei den Instillationen Blasenkrämpfe beobachtet. Diese durften aber nicht auf das Octapressin zurückzuführen zu sein. In dieser Annahme bestätigen uns folgende Beobachtungen: Teilweise klagten die Patienten bereits vor dem Versuch über krampfartige Schmerzen in der Blasengegend, die sich dann während der Spülung wiederholten. Andererseits sollen bei längerer Spülung, was in unserem Falle zutrifft, Blasenkrämpfe auftreten. Einen weiteren Beweis für unsere Annahme sehen wir in dem Ergebnis der Leerversuche, bei denen die Patienten nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wurden. Bei diesen Patienten traten die Blasenkrämpfe in demselben Ausmaß auf. Die Krämpfe stellten sich auf der Kurve, die den Blutungsverlauf charakterisiert, in einem erhöhten Erythrocytenanstieg im Urin dar.

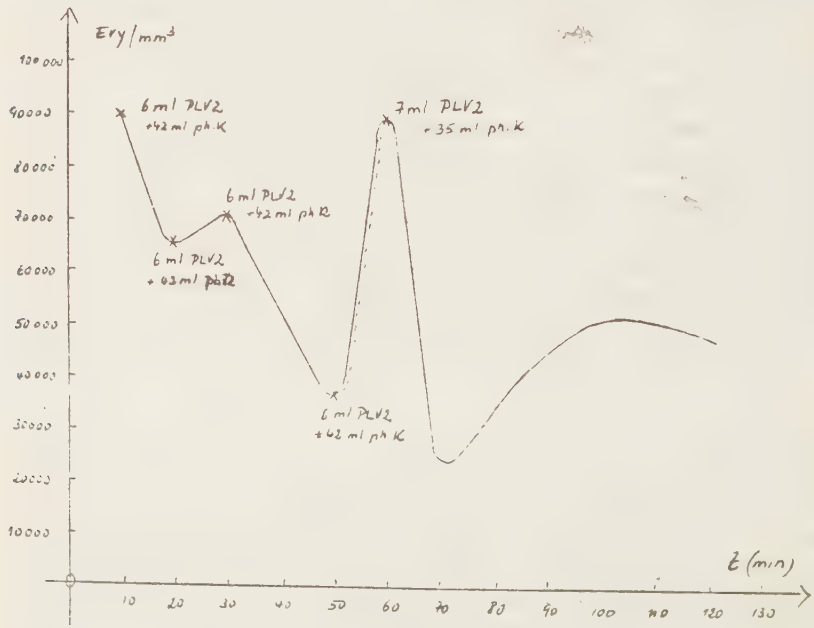
KURVE XV: Blutung nach Prostataresektion



An Hand des Kurvenverlaufes XV soll dies erläutert werden. Der Patient, dessen Versuchsverlauf in dieser Kurve dargestellt ist, wurde infolge einer Prostatahypertrophie elektroreseziert. 3 Stunden nach dem operativen Eingriff wurde eine Spülung mit physiologischer Kochsalzlosung ohne PLV2-Zusatz unternommen. Der Patient klagte bereits nach der zweiten Instillation uber krampfartige Schmerzen in der Blase, die rasch an Intensitat zunahmen, dann aber ebenso schnell wieder abklangen. Der steile Anstieg der Erythrocyten in der Kurve zwischen 10 und 30 Min. fiel in den gleichen Zeitraum wie die Schmerzen. Schließlich beruhigte sich der Patient wieder. Die Blutung erreichte nach weiteren Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung ungefähr wieder die ursprüngliche Höhe.

Eine ähnliche Verschlechterung des Blutungsverlaufes konnten wir bei den mit PLV2 gespülten Patienten feststellen, sobald Blasenkrämpfe auftraten. Hier war das Ausmaß des Anstiegs aber nicht so erheblich wie bei den nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Patienten. Den Grund dafür sehen wir in der vasikonstriktorischen, d.h. der blutstillenden Wirkung des PLV2.

KURVE XVI: Blutung nach Prostata-Elektroresektion



KURVE XVI zeigt einen von Blasenkrämpfen beeinflußten Versuchsablauf, wobei der Patient mit PLV2 gespült wurde. Zwischen 45 und 60 Min. des Versuches klagte der Patient über heftige krampfartige Schmerzen in der Blase. Diese stellen sich im Kurvenverlauf durch den zur gleichen Zeit aufgetretenen Erythrocytenanstieg im Urin dar. Obwohl noch fast zu Beginn des Krampfes (bei 50 Min.) PLV2 in der Verdünnung von 1 : 7 instilliert wurde, konnte der Erythrocytenanstieg (= Blutungszunahme) nicht verhindert werden (in der Kurve zwischen 50 und 60 Min. ersichtlich). Die nächste PLV2-Verabreichung wurde zu einem Zeitpunkt unternommen, da die Schmerzen ziemlich abgeklungen waren. Wir sehen in der Kurve bei 70 Min., daß daraufhin wieder eine Wirkung des PLV2 zu verzeichnen war. Die Erythrocyten im Urin nahmen wieder ab. Ein erneuter Schmerzzustand trat während des weiteren Versuchsverlaufes bei diesem Patienten nicht mehr auf.

Ein Vergleich der übrigen Ergebnisse bei PLV2-Spülungen mit den Ergebnissen der Leerversuche zeigt folgendes:
Die mit PLV2 behandelten Patienten wiesen beim Auftreten von Blasenkrämpfen ebenfalls eine Verschlechterung des Blutungsverlaufes auf. Diese erreichte aber nicht das gleiche Ausmaß wie bei jenen Patienten, die nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespült worden waren. Somit kommt dem Octapressin auch im Zustand des Krampfes noch eine gewisse hämostatische Wirkung zu.
Wir können nicht sagen, wann die Blasenkrämpfe auftreten. Wir können sie auch nicht verhindern. Die Beobachtungen haben aber gezeigt, daß die Krämpfe nicht durch das PLV2 hervorgerufen wurden.
Die Annahme wäre im Hinblick auf die Vasopressinähnlichkeit des PLV2 berechtigt gewesen. - Vasopressin hat eine tonisierende Wirkung auf die glatte Muskulatur, insbesondere von Darm, Gallenblase und Urethra. -

Die Auswertungen der Versuche lassen erkennen, daß die Schmerzzustände einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Blutung hatten. Die Blutung wurde dabei kurzfristig verstärkt, ebenso der Wirkungsgrad des PLV2 herabgesetzt.

- Schließlich sei in diesem Zusammenhang noch auf Erfahrungen hingewiesen, die bei der lokalen Injektion zur Erzielung einer Blutleere von Blasen- und Prostatatumoren bei deren operativen Behandlung gemacht wurden.
Dabei stellte sich heraus, daß die transurethrale Elektroresektion der Prostatahypertrophie und des Prostata-Carcinoms, besonders aber der Blasentumoren durch die Injektion von kleinen Depots PLV2 (0,3 bis 0,5 cmm in einer physiologischen Kochsalzverdünnung) in das Tumorgewebe wesentlich erleichtert wurde. Die durch die Injektion erzielte Blutleere gestattet die Verwendung von reinem Schneidestrom zur Resektion und somit eine bessere Gewebsdifferenzierung. Die sonst übliche aus-

gedehnte Nachkoagulation nach der Elektroresektion fällt nach der Injektion von PLV2 praktisch vollig weg. Lediglich grosse Arterien mussen noch durch Elektrokoagulation gestillt werden. Unerwunschte Nebenerscheinungen traten dabei nicht auf (19). -

IV. DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die Versuche haben gezeigt, dass mit der Instillation von PLV2 bei Blasenblutungen eine Hamostase erreicht werden kann. Erste Grundbedingung dafur ist, dass das Wundgebiet von Koagel und Nekrosen soweit als moglich frei ist, damit das Hamostatikum auch an die gesamte blutende Oberflache gelangen kann.

Aus unseren Versuchen hat sich folgendes Resultat herauskristallisiert:
Von den insgesamt 40 mit PLV2-Spülungen behandelten Patienten sahen wir:

a) 14 sehr gute bis befriedigende Ergebnisse
b) 16 ausreichende Ergebnisse 3/4
c) 10 schlechte Ergebnisse 1/4

1. 6 sehr gute und 8 gute Ergebnisse resultieren aus den Versuchen mit den 8 Patienten, die nach Elektrokoagulation wegen Blasenpapillom und infolge Spontanblutungen instilliert wurden. Bei dieser Patientenreihe war nur ein Versuch ausreichend und ein weiterer Versuch im Endeffekt erfolglos.

   Diese Beobachtungen berechtigen uns, die Anwendung von PLV2 bei diesen Patienten durchaus als geeignet und gerechtfertigt zu betrachten.

   Besonders dann ist eine PLV2-Applikation indiziert, wenn eine Cystoskopie oder ein operativer Eingriff durch eine Blutung verhindert wird. So konnten wir z. B. mit Hilfe der blutstillenden Wirkung von PLV2 bei einer Patientin eine Cystoskopie ermoglichen, die ansonsten wegen Behinderung durch eine Blasenblutung hatte verschoben werden mussen. Mit keinem anderen Medikament war hier vorher eine Blutstillung erreicht worden.

   Eine vorübergehende blutstillende Wirkung war außer in 3, der insgesamt 40 Versuche in allen anderen Versuchen feststellbar.

2. 2 gute und 3 befriedigende Ergebnisse brachten die Spülungen bei den insgesamt 16 Patienten mit Blutungen nach Blasen-Ca-Resektion. 8 Versuche dieser Reihe lieferten ein ausreichendes Ergebnis, d.h. einen vorübergehend guten Erfolg,

der bis maximal 2 Stunden nach Versuchsbeendigung anhielt. Die durchschnittliche Erfolgsdauer betrug 30 bis 60 Min. nach Versuchsbeendigung. Danach trat wieder eine mehr oder weniger starke Intensivierung der Blutung ein, wobei nicht mehr die anfängliche Blutungshöhe erreicht wurde. Wieweit die Blutung bis zu diesem Zeitpunkt physiologisch zum Stehen gekommen wäre, kann nicht beurteilt werden. Die restlichen 3 Versuche waren im Endeffekt erfolglos. D.h. diese Patienten zeigten zwar während des Versuches eine Reaktion auf die PLV2-Verabreichung, also eine Blutungsminderung, aber bereits 30 Min. nach Versuchsbeendigung stieg die Blutung wieder auf die ursprüngliche Intensität an.

Die 3 nach Steinzertrümmerung behandelten Patienten zeigten ein ausreichendes Ergebnis.

Wenn wir uns mit einer Reduzierung der Blutung zufrieden geben, was sicherlich dem Wundheilungsprozeß zugute kommt, ist auch bei diesen Patienten eine PLV2-Applikation empfehlenswert.

3. Anders verhielt es sich bei den Patienten mit Blutungen nach Prostata-Elektroresektion. Von den insgesamt 13 Patienten dieser Gruppe zeigten:
3 Patienten ein befriedigendes bis ausreichendes Ergebnis,
4 Patienten ein gerade noch ausreichendes Ergebnis,
4 Patienten im Endeffekt keinen Erfolg,
2 Patienten eine Verschlechterung der Blutung nach Versuchsbeendigung. Die beiden letztgenannten Patienten waren infolge eines Prostata-Ca elektroreseziert worden.

DiesenBefunden entsprechend lohnte es nur in wenigen Fällen die Prostata-resezierten Patienten einer Spülung mit PLV2 wegen einer Blutstillung zu unterziehen. Wenn der Erfolg nicht völlig ausblieb, so war er nur minimal.

- Die Koagelbildung in der Prostataloge verhinderte vermutlich den Kontakt des Hämostatikums mit der blutenden Oberfläche. Außerdem spielen bei dem an Prostata-Ca erkrankten Patienten noch andere Faktoren eine Rolle, welche die Blutstillung besonders erschweren.
Da sind zu nennen die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, die Hypofibrinogenämie und Fibrinolyse (15, 16). Durch die vasokonstriktorische Komponente des PLV2 kam eine Gefäßverengung zustande, die um so stärker sein muß, je muskelkräftiger das Gefäß ist. Die kleinsten Gefäße, die keiner aktiven Konstriktion fähig sind, können nur dann eine Minderung ihres Durchflußvolumens durch Kontraktion der höher gelegenen Gefäßabschnitte erfahren, wenn

das vasokonstriktorische Mittel durch Resorption auch an diese Abschnitte gelangt.
Die eigentliche Blutstillung ist dann in ihrer ersten Phase (= Gefäßmechanismus) durch PLV2 unterstützt worden (2). Nach den Untersuchungen Roskams und seiner Schüler (15), muß das Gefäß jetzt erst durch einen Pfropf aus Thrombocyten verschlossen werden. Gleichzeitig muß die Gerinnung in Gang kommen und in Form des Profibrins das kräftige Thrombocytenagglutinin liefern. Dieses führt erst vollends zur Ausbildung eines festhaftenden Verschlußpfropfes. Schließlich muß sich fädiges Fibrin bilden, das sich an den letzten Plasmastraßen im Thrombus sowie an seiner der Blutsäule zugewandten Seite ablagert (18).

Diese letztgenannten Vorgänge sollen bei den an Prostata-Ca erkrankten Patienten infolge der bereits erwähnten Hypofibrinogenämie und Fibrinolyse behindert sein (15). Ist noch durch vorhandene arteriosklerotische Prozesse (16) die Gefäßkonstriktion eingeschränkt, könnte damit der schlechte Wirkungsgrad von PLV2 bei diesen Patienten erklärt werden.

Ein Gefäß wird umso rascher durch den Thrombus verschlossen, je enger sein Lumen wird (18). Die Gefäßverengung wird umso stärker sein, je muskelkräftiger das Gefäß ist. Grössere Gefäße zeigen demnach eine stärkere Konstriktion als kleinere und Arterien eine kräftigere als Venen.

Diese Aussagen könnten uns folgende Fälle erklären:
Von 2 Patientinnen zeigte eine Patientin eine diffuse, parenchymatose Blutung, während die andere Patientin koaguliert worden war, aber eine stärkere Blutung aufwies. Hier konnte ein großes, kräftig spritzendes Gefäß mit dem Resektionsschaft nicht erfaßt werden. Die Blase war sauber. Bereits 15 Min. nach der ersten PLV2-Instillation konnte bei der koagulierten Patientin eine blutstillende Wirkung erzielt werden. Drei weitere PLV2-Spülungen verstärkten diese Wirkung so weit, daß der anfangs stark rotgefärbte Urin jetzt völlig farblos ablief.
Bei der Patientin mit der diffusen Blutung, die nebenbei Resektionsfetzen und geringfügig Koagel aufwies, konnten wir keine makroskopische Blutstillung erreichen. Vermutlich wurde hier die PLV2-Spülung teils durch die Resektionsfetzen beeinträchtigt, teils konnte das Präparat seine Wirkung gar nicht entfalten, weil es vorwiegend aus Kapillaren blutete. Kapillaren besitzen keine Gefäßmuskulatur. Vielleicht mußte das Präparat deshalb unwirksam bleiben. -

4. Auffallend war, daß bei fast allen Patienten 10 bis 15 Min. nach der ersten PLV2-Instillation ein wesentlicher Erythrocytenabfall (= Blutungsabnahme) im Urin auftrat. Falls er nach den folgenden PLV2-Spülungen nicht ausblieb, war er nicht mehr so ausgeprägt.

4. Die Blutdruckerniedrigung des [illegible] stellte seine Kontraindikation dar. Demgegenüber die übrigen Nebenerscheinungen wie Blässe, eine leichte Übelkeit und Unruhegefühl keine beängstigenden Formen an.

Billigerweise wird man die Forderung einer idealen Hämostase an kein Hämostatikum stellen dürfen. Hierzu sei K. Hummel zitiert, wenn er schreibt: "Unsere Erfahrungen [illegible] und seiner Schule zeigten, daß nicht alle gefäßkontrahierenden Stoffe ex ipso auch Hämostatika sind. Manche verschlechtern sogar die Blutstillung. Die weniger brauchbaren Präparate hätten in der Praxis eine ungleichmäßige Wirkung. Vielleicht deswegen, weil sie bei Kapillarblutungen unwirksam bleiben müssen. Kapillaren besitzen ja keine Gefäßmuskulatur" (15).

Über Instillationsversuche mit ähnlichen zur Zeit im Handel befindlichen Hämostatika ist nichts bekannt. Diese Mittel wurden bis jetzt vorwiegend intravenös angewandt. Es sei dazu auf die Aufzeichnungen in Kapitel I verwiesen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das synthetische Peptid Phenylalanin^{2}-Lysin^{8}-Vasopressin (= PLV2) oder Octapressin wurde bei 40 urologischen Blutungen verschiedener Genese in vergleichenden Versuchen mit physiologischer Kochsalzlösung bei lokaler Applikation in Hinsicht auf seine vasokonstriktorische Komponente untersucht und dabei die Nebenerscheinungen beobachtet.

1. Ein gewisser blutstillender Effekt war bis auf drei Fälle in mehr oder minder starkem Ausmaß immer zu sehen.
   a) Als Hämostyptikum brachte PLV2 bei jenen Patienten ein gutes Ergebnis, die wegen eines Blasenpapilloms reseziert werden mußten oder infolge von Spontanblutungen instilliert wurden. Hier konnte bei 4/5 der Patienten die Blutung fast völlig zum Stehen gebracht werden.
   b) Bei den wegen Blasen-Ca resezierten Patienten konnte lediglich eine mehr oder minder starke Reduzierung der Blutung erreicht werden. Das gleiche Ergebnis zeigten die Versuche bei den Patienten nach Lithotripsie.
   c) Die PLV2-Instillation bei den nach Prostataresektion behandelten Patienten brachte gar keinen oder nur einen minimalen Erfolg. 2 der insgesamt 13 Fälle zeigten sogar eine Verschlechterung.

2. Der Blutdruck wurde durch die lokale PLV2-Applikation lediglich bei vegetativ und kreislauflabilen Patienten im Sinne einer stärkeren systolischen Erhöhung beeinflußt (bis zu 40 mm Hg).

3. Daß die vasokonstriktorische Wirkung von PLV2 nicht lokalisiert blieb, zeigte die auftretende Gesichtsblässe bei 3/5 der behandelten Patienten.
   Die übrigen Nebenerscheinungen, wie Nausea, Unruhegefühl und Blasenkrämpfe traten nur vereinzelt und in geringem Ausmaß auf. Sie sind nicht immer auf die PLV2-Gabe zurückzuführen.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. F. MAY für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und Herrn Priv.-Doz. Dr. H. E. SACHSE für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung zu danken.

VI. LITERATURANGABE

1 Therapiewoche, Jg. 7, S. 55, Nov. 1956, Zur Therapie mit Koagulantien und Antikoagulantien. Übersicht über Synonima v. Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. G. Geist, Pharmazierat

2 J. Hernández - Richter u. H. G. Hohmann: Zur Frage der kontrollierten Hypotension in der Urologischen Chirurgie. - Zeitschrift für Urologie, Bd. 54, S. 159

3 M. Bergmann: Wirkt Metergin bei der Prostatektomie blutstillend? - Zeitschrift für Urologie, Bd. 53

4 Dr. med. G. Stellbrink: Presomen in der Urologie - Zeitschrift für Urologie, Bd. 54

5 E. Michalowski u. W. Modelski: Fortlaufende Spülung als Blutstillungsmethode nach Prostatektomie - Zeitschrift für Urologie, Bd. 50, 1957

6 Dr. med. J. Massier: Therapiewoche, Jg. 6, 1955/56

7 Nach einer Arbeit (Dissertation v. Ravayre, Magdalaine u. de la Maza) - Zeitschrift für Urologie, Bd. 53, 1960

8 Otto Hennig: Zeitschrift für Urologie, Bd. 48

9 Blutungen im Bereich der Harnwege v. Dr. med. C. Mering - Mediz. Klinik, Jg. 56, S. 1633-1634, Nr. 38

10 Dr. med. G. Lange: Secalysat zur Blutstillung in der Prostatachirurgie - Zeitschrift f. Urologie, Bd. 52

11 Ursula Guhl: Die antidiuretische und pressorische Wirksamkeit von Arginin^{8}-Vasopressin, von Lysin^{8}-Vasopressin und Phenylalanin^{2}-Lysin^{8}-Vasopressin beim Menschen. - Schweizerische Medizin. Wochenschrift, Nr. 27, 798-804, (1961)

12 Berde, B., Cerletti, A. und Konzett, H.: Symposion on Oxytocin - Montevideo 1959
Berde, B., Cerletti, A.: Helvetia physiol. Pharmacol. Acta 19, 135, 1961
Berde, B., Cerletti, A., Weidemann, H.: Helvetia pharmacol. Acta 19, 1961, 285

13 Fritz Eicholtz: Lehrbuch d. Pharmakologie, S. 316, S. 101, Adrenalin, Vasopressin

14 Boissonas, R. A. und Guttmann, S.: Helv. chim. acta 43, 190 (1960)

15 H. Stefan, L. Chrobak, V. Nevad: Hypofibrinogenämie u. Fibrinolyse als Blutungsursache beim Prostata-Ca - Zeitschrift für Urologie, Bd. 52, S. 734

16 Dr. H. Klosterhalfen: Über den Wechsel der Mortalitätsstruktur nach Prostatektomie - Zeitschrift für Urologie, Bd. 51, S. 47

17 Priv.-Doz. Dr. H. E. Sachse: Mitteilungen über die klinische Überprufung von PLV2 an die Firma Sandoz A. G.

18 Priv.-Doz. Dr. med. K. Hummel: Physiologie der Blutstillung - Therapiewoche, Jhrg. 6, 1955/56

19 G. Hegemann: Im Lehrbuch f. Chirurgie von Prof. Heller, Nissen, Vosschulte

20 Angaben aus dem Octapressin - Reklame-Heft d. Firma Sandoz A. G. Basel

21 Wirkung der intravenos applizierten Östrogene auf die Grundsubstanz v. Maurice Schiff M. D., Helen F. Burn M. S., Arch of Otolaryngology 73, 43 (1961)

22 Materia Medica Nordmark XI/9 Neuere klinische Ergebnisse mit Adrenoxyl v. Dr. med. Marguerite Friedländer (Sonderdruck)

23 L. Heilmeyer: Handbuch d. Inn. Med. 1942

LEBENSLAUF

Am 1.10.1936 wurde ich, Karin Pilz, als zweites Kind des Vermessungsbeamten Maximilian Pilz und seiner Ehefrau Maria, geb. Glombitza, in Katscher Kreis Leobschütz in Oberschlesien geboren.

In Katscher trat ich im September 1942 in die Volksschule ein, die ich bis Marz 1945 besuchte. Zu diesem Zeitpunkt wurde unsere Familie aus Oberschlesien vertrieben. Unser neuer Wohnort wurde Unterfinning Kreis Landsberg/Lech, wo ich alle weiteren Volksschulklassen besuchte.

Aus finanziellen Gründen war es meinen Eltern erst im September 1950 möglich, mich auf eine höhere Schule zu schicken. Ich wurde in die zweite Klasse der Oberrealschule Landsberg/Lech eingestuft. Hier legte ich im Sommer 1958 auch die Reifeprüfung ab.

Im November 1958 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Im Rahmen dieses Studiums unterzog ich mich im Oktober 1959 mit Erfolg der naturwissenschaftlichen und im Winterhalbjahr 1960/61 der ärztlichen Vorprüfung. Alle 11 Semester studierte ich in München, wo ich im August 1964 mein Studium mit der Ärztlichen Prüfung abschloß.